

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

N°

THÈSE

178

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paul de FONT-RÉAULX

Né à Paris, le 6 Avril 1907

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LE RETENTISSEMENT NERVEUX
DES PHÉNOMÈNES DE CHOC

Professeur P. HARVIER, Président

Chez Victor DEGRANGE

28, rue Serpente

(Hôtel des Sociétés Savantes)

PARIS (6°)

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paul de FONT-RÉAULX

Né à Paris, le 6 Avril 1907

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LE RETENTISSEMENT NERVEUX DES PHÉNOMÈNES DE CHOC

Professeur P. HARVIER, *Président*

Chez Victor DEGRANGE
28, rue Serpente
(Hôtel des Sociétés Savantes)
PARIS (6°)

1937



LE DOYEN ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies de système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.).	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL .	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT .		VELTER	
SÉZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551601_0040

A LA MÉMOIRE

DE MON GRAND-PÈRE, LE DOCTEUR J. DE FONT-RÉAULX

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris

DE MON GRAND-PÈRE, PAUL DELOMBRE

Grand Officier de la Légion d'Honneur

*Qui s'intéressait si affectueu-
sement à mes études.*

DE MON PÈRE, LE DOCTEUR P. DE FONT-RÉAULX

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A MA MÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER

Professeur de thérapeutique

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Qui me fait l'honneur de pré-
sider cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Chacun d'entre eux a contribué, par son enseignement et son exemple, à ma formation médicale. Je leur en suis profondément reconnaissant et ne saurai jamais les en remercier assez.

Stage bénévole

- 1926 MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE.
— MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RIBIERRE (*in memoriam*).

Stage

- 1927 MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HARTMANN.
— MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON.
1928 MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.

Externat

- 1928 MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNÉO.
1929 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet.
— MONSIEUR LE DOCTEUR E. DE MASSARY.

Externat en premier

- 1930 MONSIEUR LE DOCTEUR C. COUTELA.

Internat

- 1932 MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.
1933 MONSIEUR LE DOCTEUR E. RIST.
— MONSIEUR LE DOCTEUR R. MONIER-VINARD.
1934 MONSIEUR LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT.
— MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CATHALA.
1935 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER.
— MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ.
1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY

Chef du Laboratoire de la Clinique
des maladies infectieuses

*Qui m'a si affectueusement
donné le goût de la bactériologie
et de l'expérimentation.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS

R. DE BRUN DU BOIS NOIR, JULIEN MARIE,
MAURICE LAMY, M. LELONG, *Professeur agrégé,*
R. GARCIN, *Médecins des Hôpitaux*

A MESSIEURS LES DOCTEURS

E. BRISSAUD, COULAUD, JACQUES ARNAUD,
P. PUECH, M. DAVID

A MES MAÎTRES DE CONFÉRENCE

MESSIEURS LES DOCTEURS SYLVAIN BLONDIN, *Chirurgien des Hôpitaux*, A. LAPORTE, *Médecin des Hôpitaux*, P. DELAFONTAINE, GUÉDÉ.

*En témoignage de ma vive
gratitude.*

INTRODUCTION

Malgré l'admirable précision de la méthode anatomo-clinique en Neurologie, et tous les progrès qu'elle a déterminés, on est étonné de se trouver si souvent devant des problèmes cliniques et pathogéniques à peine défrichés. Car, au fur et à mesure que s'épanouissaient certains chapitres de la pathologie nerveuse, tel celui des tumeurs cérébrales, des maladies jusqu'alors exceptionnelles apparaissaient avec une fréquence grandissante. Ce fut d'abord l'encéphalite léthargique, puis les cas si nombreux et si divers de sclérose en plaques. Chez l'enfant surtout, les complications cérébrales des fièvres éruptives se multiplièrent ; on vit l'acrodynie éclater par foyers. Et, en même temps que le médecin assistait, presque impuissant, à l'éclosion spontanée de ces affections ou de ces maladies, il voyait avec inquiétude que lui-même déclenchait parfois des accidents nerveux, par sa thérapeutique préventive ou curative : des cas d'encéphalite étaient consécutifs à des vaccinations jennériennes ; les paralysies post-sérothérapiques étaient parfois graves et ne se cantonnaient plus seulement dans le domaine du plexus brachial.

Aussi, les problèmes qui se posent avec acuité sont multiples, aussi bien cliniques que bactériologiques, anatomiques et physio-pathologiques. Il est souvent impossible de distinguer certaines scléroses multiloculaires de certaines encéphalomyélites disséminées ; la

spécificité des cadres est indécise. Bien plus, l'origine virulente de maladies telles que la sclérose en plaques n'est que probable : elle n'est pas démontrée.

Dans le groupe des encéphalites démyélinisantes, il existe un tel air de famille — tant au point de vue clinique qu'anatomique — entre les encéphalomyélites de la vaccine, des fièvres éruptives, et aussi celles consécutives à la vaccination antirabique, qu'on s'est demandé si un virus commun « de sortie », surajouté à l'infection primitive, ne devait pas être incriminé.

Mais aussi, considérant que « les encéphalites après exanthème ont toutes les apparences de réactions allergiques centrales » ; « qu'elles rappellent, à s'y méprendre, certaines formes de sclérose en plaques » (van BOGAERT), on est amené à cette autre hypothèse que certaines encéphalites démyélinisantes ne sont peut-être qu'un *syndrome, une manière de réagir spéciale du névraxe à l'égard des agressions les plus diverses*.

C'est cette seconde hypothèse dont nous étudierons ici un aspect.

Le problème est trop complexe pour pouvoir être abordé de front.

Nous n'envisagerons qu'en dernier lieu, et avec prudence, la part des phénomènes allergiques dans le déterminisme des complications nerveuses de certaines infections ou intoxications. Nous partirons, au contraire, directement de quelques états de choc connus, relativement simples, pour étudier les réactions du système nerveux.

Les phénomènes de choc prennent aujourd'hui en pathologie une importance et une extension que l'on ne prévoyait guère, à l'époque déjà lointaine où l'expres-

sion de « shock » avait été créée pour désigner uniquement les accidents dépressifs graves et imprévus, quelque peu mystérieux, d'origine traumatique ou post-opératoire. Cette extension a commencé le jour où RICHET et PORTIER ont découvert l'anaphylaxie expérimentale et ont employé le terme choc anaphylactique pour en désigner les effets. La même dénomination n'a pas tardé à s'appliquer aux accidents post-sérothérapiques, aux crises nitritoïdes des injections intraveineuses, ainsi qu'aux crises anaphylactoïdes déclenchées par les causes les plus diverses.

Les recherches de F. WIDAL et de ses élèves ont ouvert un champ plus vaste encore, en décelant et en précisant par la clinique et le laboratoire un processus très général, humoral et tissulaire, désigné par le terme de colloïdoclasie. Ainsi se trouvait mis en valeur un processus biologique réactionnel, à la fois très général dans son essence et très personnel dans ses manifestations, essentiellement distinct de l'intoxication (« intolérance » de TZANCK).

En étudiant le retentissement des phénomènes de choc sur le système nerveux central, nous n'envisageons, en somme, qu'un aspect particulier des diverses intolérances viscérales ou tissulaires. Il n'est guère de domaine de la pathologie où, à côté des spécificités étiologiques, on ne fasse maintenant une place de plus en plus grande aux réactions du terrain : réactions variables d'un individu à un autre ; et, chez un même sujet, variables avec le facteur « temps », en raison des lentes modifications apportées à l'organisme par les agressions dont il est l'objet.

Notre point de départ est clinique.

Nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs mala-

des atteints de troubles nerveux consécutifs à des chocs thérapeutiques divers. Chez une femme, la sérothérapie qui suivit la première grossesse a déclenché une urticaire fébrile menstruelle ; et, à la suite de la deuxième grossesse, on vit, pendant dix-huit mois, évoluer avec un parallélisme étroit des troubles nerveux à type de sclérose en plaques et des accidents fébriles avec urticaire. Chez un autre malade, atteint de syndrome lentriculaire du type Wilson, on relève dans les antécédents, immédiatement après une injection de vaccin T.A.B., une réaction extrêmement violente qui a certainement touché le système nerveux : fièvre élevée ; torpeur complète ; gonflement œdémateux et prurigineux de la face et des mains ; paralysie globale des membres, régressive, mais accompagnée d'une paralysie faciale permanente. Chez un troisième sujet, une réinjection, à titre préventif, de sérum antitétanique provoque un choc immédiat, brutal, suivi d'une éruption urticarienne généralisée ; rapidement apparaissent de la céphalée et des troubles visuels ; au bout de trois mois, on constate une amblyopie de l'œil gauche par lésion maculaire et des signes discrets d'atteinte de la voie pyramidale.

On voit combien ces manifestations nerveuses sont polymorphes, et combien elles s'éloignent du tableau classique des paralysies sériques ou des troubles vasculaires cérébraux consécutifs à la vaccination antityphoïdique.

Aussi nous sommes-nous demandé :

— si des phénomènes de choc n'intervenaient pas plus fréquemment que nous le pensons habituellement dans le déterminisme de certaines affections nerveuses ;

— si les différentes causes de choc étaient comparables entre elles par leur mode d'action et leurs conséquences anatomiques.

Pour nous efforcer de répondre à ces questions, voici le plan que nous avons suivi :

I. — Mettant, tout d'abord, en parallèle, certains troubles nerveux et les réactions cutanées ou muqueuses du type urticarien, nous étudierons les accidents nerveux de la *maladie de Quincke* et des états d'hypersensibilité voisins.

II. — La *maladie sérique* nous offrira un second type d'état d'hypersensibilité; où les réactions cutanées et nerveuses sont analogues aux précédentes.

III. — Nous passerons ensuite en revue les accidents nerveux consécutifs à la *vaccinothérapie*. Nous envisagerons surtout la vaccination antityphoïdique, laissant de côté les encéphalites de la vaccination jennérienne et des autres vaccinations à virus vivant.

IV. — Nous comparerons les accidents nerveux ainsi étudiés avec ceux que l'on observe au cours de *certaines chimiothérapies* ou de *certaines maladies*, dans le déterminisme desquelles semblent intervenir des phénomènes de choc.

V. — Pour pénétrer plus avant dans le mécanisme des réactions du système nerveux vis-à-vis des chocs divers, nous ferons appel aux résultats de l'*expérimentation* chez l'animal.

Nous verrons quelles sont les lésions nerveuses provoquées par des chocs du type anaphylactique ou des chocs itératifs divers.

Exposant nos recherches personnelles, nous verrons comment, en variant les procédés de choc, en irritant le sympathique cervical, en combinant l'action du choc à celle des ondes courtes, on peut mieux comprendre le déterminisme des accidents nerveux d'intolérance.

En nous suggérant l'idée de ce travail, notre maître le Professeur agrégé J. CATHALA ne nous avait pas dissimulé combien il était vaste, difficile ; mais aussi quel intérêt il pourrait y avoir à entreprendre, pour le système nerveux cérébro-spinal, une étude imprégnée du même esprit qui a déjà apporté des résultats si féconds entre les mains des expérimentateurs du Laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses, sous la direction de notre maître le Docteur J. REILLY. L'étude des réactions allergiques au cours de certaines maladies infectieuses, de la fièvre typhoïde en particulier, l'a conduit à placer au premier plan le rôle du système sympathique abdominal. Déjà cette conception a été remarquablement fructueuse pour l'étude des hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde (thèse de LAPLANE), de certaines affections spléniques (thèse de FRUMUSAN), hépatiques (thèse de BROCARD), rénales (thèse de CONTE), et des réactions d'hypersensibilité en général (thèse de FRIEDMANN). Pour notre part, nous nous rendons bien compte que nous sommes resté en dessous de notre tâche. L'expérimentation ne nous a pas permis de reproduire, à coup sûr, le choc à retentissement nerveux, ni d'en dévoiler complètement le mécanisme. Peut-être est-il encore trop tôt, si nous en jugeons d'après l'actuel bilan de nos connaissances de la vaso-motricité cérébrale, — bilan encore bien faible, malgré les multiples recherches exposées au tout récent Congrès de Neurologie. En tout cas, il nous a semblé qu'il n'était pas inutile de rassembler les faits déjà connus ; d'apporter nos observations cliniques personnelles étudiées dans les services de nos maîtres le Docteur MONIER-VINARD, le Professeur agrégé J. CATHALA, le Professeur P. HARVIER ; ainsi que nos recherches expérimentales, poursuivies dans leurs laboratoires hospitaliers ainsi qu'aux laboratoires de la Cli-

nique des Maladies infectieuses et de la Clinique des maladies du système nerveux, où nous avons été accueilli et aidé par les Docteurs J. REILLY et Yvan BERTRAND. Nous ne saurions trop les remercier ici. Nous tenons également à exprimer notre gratitude au Docteur R. GARCIN qui a bien voulu s'intéresser à notre expérimentation, et dont les encouragements nous ont été précieux.



CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DES OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION I

(publiée avec MM. MONIER-VINARD, SOULIGNAC et TSOCANAKIS).

Mme N..., 33 ans, sage-femme, entre à l'hôpital Ambroise-Paré le 16 janvier 1934. Elle nous est adressée, venant de Constantine, par le Docteur ATTAL, qui a remis à la malade une observation détaillée, à la fin de laquelle il conclut à une paraplégie spasmodique avec association de signes cérébelleux, évoquant l'idée d'une sclérose en plaques.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX. — Les parents sont en bonne santé. Elle a un frère, âgé de vingt-six ans, qui est atteint depuis quatre ans de sclérose en plaques.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Elle a eu, étant enfant, des crises de paludisme avec hématozoaires dans le sang.

HISTOIRE DE LA MALADIE. — En 1924, au cours d'une période menstruelle, elle aurait éprouvé brusquement, en quelques secondes, une sensation de brouillard devant les yeux. Cette amblyopie, assez intense pour l'empêcher de distinguer les personnes de son entourage, persista vingt jours. L'examen objectif des yeux aurait été négatif. Sur les conseils du Docteur CUENOD, un traitement antisiphilitique fût institué. Dès la troisième injection de novar, les troubles visuels disparurent aussi brusquement qu'ils

étaient survenus. On poursuivit, cependant pendant trois ans un traitement arséno-bismuthique.

En 1931, cette sage-femme se marie. Elle épouse un homme ayant présenté en 1925 un chancre syphilitique ; traité alors pendant quatre ans, il a reçu dix séries de novar (de 0 gr. 15 à 0 gr. 90). Le Bordet-Wassermann du sang était négatif au moment du mariage.

Le 7 août 1932, au terme de sa première grossesse, quinze jours après la rupture prématurée de la poche des eaux, la malade accouche d'un enfant mort pesant 6 kilogrammes, que l'on extrait après basiotripsie sous anesthésie rachidienne. En raison de la longueur du travail et des manœuvres intra-utérines, on fait préventivement, du 7 au 13 août, des injections sous-cutanées de sérums : 150 cc. antistreptococcique, 20 cc. antigangréneux, 20 cc. anticolibacillaire. Les suites de l'accouchement sont, d'ailleurs, parfaitement normales.

Après cet accouchement, les règles réapparaissent avec leur périodicité habituelle. Mais elles sont précédées chaque fois, la veille au soir, de frissons, de vomissements, de fièvre à 40°, en même temps que sort une éruption urticarienne énorme, par larges placards, des pieds à la tête. Le malaise est intense, le prurit vif. Le lendemain, en quelques heures, tous ces phénomènes cèdent à l'arrivée des règles.

En 1933 survient une nouvelle grossesse, dont le début est marqué, en février, par la suppression des règles, avec cependant, une fois encore, apparition de l'éruption à la date habituelle. Pendant tout le reste de la grossesse, il n'y a ni fièvre, ni éruption. La malade reçoit une trentaine d'injections d'arsaminol.

Le 12 octobre 1933 a lieu l'accouchement spontané à terme d'un enfant bien constitué pesant 3 kilogrammes.

Le soir même, la température s'élève à 40°, accompagnée de frissons, de vomissements, de malaise général. Une éruption urticarienne très prurigineuse, généralisée, apparaît, semblable aux précédentes. Elle s'efface le lendemain en même temps que la température tombe. Mais, le soir du deuxième jour, elle remonte et se maintient en plateau entre 38° et 38°5 pendant vingt jours. Les sueurs sont très abondantes, surtout la nuit. En même temps surviennent des douleurs, siégeant surtout au niveau du pubis, des grandes lèvres, de la face interne des cuisses, mais existant aussi aux fesses et dans la continuité des membres inférieurs. Ce sont des douleurs continues avec des exacerbations passagères.

Les membres inférieurs, inertes, ne peuvent être soulevés. Il n'y a ni céphalée, ni rachialgie. L'involution utérine s'effectue normalement. Pendant cette période fébrile, on pratique une hémoculture en bouillon qui serait restée négative.

La température tombe en lysis. Mais la malade s'aperçoit alors « qu'elle ne sent plus ses jambes », qui sont comme glacées, engourdies, lourdes. Au même moment, des fourmillements apparaissent dans tout le corps, sauf la face et le cou. Les douleurs font place à une sensation de constriction autour des membres inférieurs, de l'abdomen, du thorax, rendant pénible la respiration profonde. Les membres supérieurs sont également engourdis, malhabiles, et la malade ne peut plus écrire.

Cette *quadriplégie avec paresthésies* s'améliore progressivement, et au début de décembre 1933, la marche redevient possible ; mais elle est incertaine, vacillante, et la malade craint à chaque instant de perdre l'équilibre. Les douleurs et la sensation de constriction disparaissent. A noter cependant une recrudescence des phénomènes parétiques après un « bain maure » (bain de vapeur) suivi d'une éruption urticarienne fugace.

Une *ponction lombaire* est pratiquée le 23 décembre. Elle montre 5 lymphocytes, une albuminose normale, un Wassermann et un benjoin négatifs. Elle semble déclencher, le soir même, une poussée thermique à 40° avec frissons, vomissements, malaise intense, céphalée modérée qui durera huit jours. Malgré la disparition des symptômes généraux, l'état nerveux s'est immédiatement et considérablement aggravé. Les fourmillements sont intenses ; les membres, le tronc, comme serrés dans un étai. Aucun mouvement des membres n'est possible. Les mictions sont devenues impérieuses.

L'amélioration est lente et incomplète, assez irrégulière. La malade reçoit quelques injections de quimby et de salicylate de soude.

Le 12 janvier, elle a ses règles, sans éruption, ni aggravation.

Le Docteur Porot, d'Alger, l'examine alors et fait le diagnostic de *sclérose en plaques*. Transportée de Constantine à Paris, elle entre dans le service le 16 janvier 1934.

EXAMEN le 16 janvier 1934. — On trouve des signes pyramidaux bilatéraux, des signes cérébelleux et une grosse atteinte de la sensibilité profonde.

Motilité. — La force musculaire est nettement diminuée aux quatre membres, et surtout du côté droit où il existe un peu de contracture du membre inférieur.

L'atteinte cérébelleuse est nette, quoique la recherche en soit gênée par l'élément parétique associé. La station debout est instable, avec tendance à la latéro-pulsion à droite. La marche est très difficile, festonnante, ébrieuse. La malade doit être soutenue pour ne pas tomber.

L'adiadococinésie est considérable.

Les épreuves du talon, de l'index, du verre aux lèvres, montrent l'importance de l'asynergie, de l'hypermétrie et dénotent un léger degré de tremblement intentionnel.

Enfin, il y a une légère atrophie des muscles des éminences thénar et hypoténar, surtout à droite.

Réflexivité. — Les réflexes tendineux sont très vifs aux quatre membres. La rotulien et l'achilléen droits sont exagérés et s'accompagnent de clonus du pied. À gauche, le cutané plantaire est en flexion. À droite, il se produit en extension.

Les cutanés abdominaux sont abolis.

Sensibilité. — La malade se plaint de fourmillements dans tout le corps, surtout aux pieds et aux mains, et elle éprouve une sensation de constriction thoracique particulièrement pénible dans les inspirations profondes.

La sensibilité superficielle aux trois modes est intacte. Par contre, les sensibilités profondes, le sens de position, le sens stéréognostique sont fortement touchés. Le diapason n'est perçu ni aux membres inférieurs, ni au tronc, ni aux membres supérieurs, la sensibilité ne réapparaissant qu'aux clavicules. Le sens de position des doigts n'est conservé, et encore incomplètement, qu'aux quatre derniers doigts de la main gauche. Enfin, le sens stéréognostique est totalement aboli, la malade étant incapable de définir, même grossièrement, les objets qu'elle a dans la main.

Troubles sphinctériens. — Ils sont légers actuellement, consistant en une sensation pénible au moment de la miction, avec nécessité de « pousser » pour uriner.

Le reste de l'examen neurologique montre un léger nystagmus horizontal. Les extrémités un peu violacées, la moiteur des mains et des pieds témoignent d'un déséquilibre vaso-moteur. Il n'y a aucun trouble de la parole. Le psychisme est parfaitement normal.

Par ailleurs, la malade ne se plaint d'aucun trouble. L'examen

viscéral est négatif. A noter, cependant, une tension artérielle un peu basse, à $10 \frac{1}{2}$ - $7 \frac{1}{2}$ au Vaquez.

Les examens complémentaires suivants ont été pratiqués :

Examen labyrinthique (Docteur BOUCHET) : nystagmus spontané dans la position droite du regard, de type horizontal avec une composante rotatoire discrète. A gauche, l'épreuve de Kobrak ne modifie pas ce nystagmus ; à droite, elle le fait augmenter d'intensité. Pas de nystagmus en position III.

Examen oculaire (Docteur MONBRUN) : fond d'œil normal. Champ visuel normal. Acuité de l'œil gauche diminuée par une petite taie centrale.

Ponction lombaire, le 5 mars 1934 : pas de blocage au Stookey. Lymphocytes, 2,6 ; albumine, 0 gr. 40 ; Wassermann négatif ; benjoin colloïdal normal.

Au total, la malade présente un ensemble de signes pyramidaux et cérébelleux qui évoquent l'idée d'une sclérose en plaques. Cependant, dès ce moment, on est frappé par le début aigu fébrile de l'affection, accompagné d'une éruption urticarienne intense, et l'on pense à la possibilité d'attribuer une origine commune aux manifestations nerveuses et cutanées.

L'évolution de la maladie devait confirmer entièrement cette manière de voir ; pendant un an et demi, nous avons pu constater la coïncidence remarquable d'une aggravation passagère des troubles nerveux à chaque poussée urticarienne, ces doubles manifestations survenant avec un synchronisme rigoureux.

Cependant, considérée dans son ensemble, l'évolution générale de la maladie a été nettement régressive, à tel point que la disparition des troubles nerveux est presque complète en juin 1935.

Pour la clarté de l'exposé, nous scindrons en trois parties la description de cette évolution, caractérisée par :

- L'accentuation passagère des troubles nerveux à chaque poussée éruptive ;
- Les essais multiples de désensibilisation ;
- La régression lente des troubles nerveux.

*1.° Accentuation passagère des troubles nerveux
à chaque poussée éruptive.*

Depuis un an et demi que nous suivons la malade, de nombreuses poussées éruptives sont survenues, plus ou moins intenses. Chacune d'elles est précédée de malaises vagues, de céphalée, de frissonnements, d'une élévation thermique atteignant rarement 40°2, ne dépassant généralement guère 38°5. Le prurit apparaît, précédant de peu l'œdème et l'éruption de placards urticariens. Souvent, il existe une légère tuméfaction des ganglions inguinaux et axillaires.

Ces poussées éruptives surviennent essentiellement dans deux circonstances : soit spontanément et périodiquement dans les deux ou trois jours qui précèdent les règles, soit à l'occasion d'une des tentatives de désensibilisation que nous rapportons plus loin en détail. Signalons, de plus, que nous avons observé des éruptions fugaces à l'occasion d'un bain chaud, de l'ingestion de moules, d'une émotion.

Fait remarquable : toutes ces poussées éruptives, si minimes fussent-elles, se sont accompagnées d'une recrudescence passagère des troubles nerveux. Et aucune aggravation nerveuse ne s'est produite sans manifestation cutanée concomitante. Mais, nous le redisons, ces accidents furent essentiellement transitoires, et n'empêchèrent pas l'amélioration de se poursuivre dans leur intervalle.

Nous notons, entre autres incidents (faute de pouvoir rapporter ici toutes les poussées analogues, enregistrées minutieusement) :

Le 31 janvier 1934, après une éruption très intense les 29 et 30 janvier, consécutive à de l'autohémothérapie : douleurs et fourmillements dans les membres supérieurs ; aggravation des troubles moteurs, à tel point que la malade ne peut plus tenir sur

ses jambes. Six à huit jours plus tard, la marche redevient possible.

Le 12 février, en pleine éruption survenue depuis la veille à l'occasion des règles : sensation de constriction des membres inférieurs avec douleurs tibiales ; réapparition du clonus du pied droit qui faisait défaut les jours précédents.

Le 20 mai, à l'occasion des règles : éruption, douleurs dans les quatre membres, aggravation des troubles de la stétéognosie.

Le 20 juin, règles : quelques placards urticariens fugaces. Sensation de malaise, vertiges, quelques fourmillements dans les mains.

Le 8 août, à la suite d'une injection intradermique de 1/10 de goutte de sérum antidiphtérique : éruption généralisée, malaise, fièvre à 38°9, fourmillements dans les mains, stabilité moins grande dans la marche.

Le 4 octobre, après des injections intradermiques de peptone : éruption urticarienne généralisée très prurigineuse pendant six jours, avec fourmillements dans les quatre membres.

Le 20 octobre, à la suite d'injections d'extrait ovarien, les règles apparaissent avec une légère avance en même temps qu'une poussée éruptive, une accentuation des troubles nerveux subjectifs et des douleurs au niveau de l'œil droit.

Le 29 octobre, éruption fugace accompagnée de fourmillements dans les membres, à l'occasion d'autosérothérapie intra-dermique (1/20 de goutte).

Les 22 et 23 décembre, nouvelle éruption coïncidant avec les règles et avec l'ingestion d'une solution contenant 1 milligr. 1/2 d'antipyrine. Les phénomènes neurologiques s'exagèrent : céphalée, fourmillements des mains, adiadococinésie très légère, alors qu'elle faisait défaut les jours précédents.

Le 22 février 1935, on essaye de désensibiliser par des injections intra-dermiques répétées, à doses croissantes, de sérum antidiphtérique. Les 24 et 25 février, légère éruption des membres. Le 26, éruption généralisée, considérable, à gros placards, avec œdème de la face, accompagnée de frissons, d'hypotension artérielle (9-6 au Vaquez), de fièvre à 38°3. Le 27, l'éruption est aussi intense ; la fièvre est montée à 40°2. Tous les phénomènes généraux et cutanés ont disparu le lendemain. Mais pendant l'éruption, la malade a présenté des phénomènes paresthésiques

des membres supérieurs, une abolition presque complète de l'achilléen droit, de la dysmétrie et de l'adiadococinésie.

En avril, alors que presque tous les troubles nerveux avaient disparu, des injections sous-cutanées de « substance d'Oriel », pratiquées tous les quatre jours, déclenchent de petites poussées éruptives quotidiennes, à partir de la troisième injection. A la neuvième piqûre, qui tombe deux jours avant les règles, l'éruption plus intense accompagnée d'une recrudescence des troubles nerveux fait arrêter les injections. On constate, en effet, une aggravation nette, heureusement très transitoire : les troubles moteurs, sensitifs et réflexes provoqués par la sérothérapie précédente réapparaissent pour quelques jours, accompagnés même de nystagmus dans le regard latéral droit ou gauche.

Enfin, le 25 mai, l'auto-ourothérapie entraîne, à la troisième injection, un vaste œdème de Quincke contemporain d'une réapparition temporaire de l'astéréognosie.

Nous avons essayé à plusieurs reprises, au cours de ces poussées qui se rapprochent si étroitement des manifestations anaphylactiques ou colloïdoclasiques, de mettre en évidence un trouble vasculo-sanguin.

Deux examens hématologiques, pratiqués l'un avant l'éruption, l'autre pendant une éruption cataméniale, donnent les résultats suivants :

Globules blancs, 6.500 et 6.400 ; polynucléaires neutrophiles, 49 % et 68 % ; polynucléaires éosinophiles, 4 % et 1 % ; lymphocytes, 13 % et 11 % ; mononucléaires, 34 % et 20 % ; en même temps que la tension artérielle s'abaisse de $11 \frac{1}{2}$ - $7 \frac{1}{2}$ à $9 \frac{1}{2}$ - 6 au Vaquez.

Une autre fois, on note avant une injection intra-dermique de 1/20 de goutte de sérum antidiphthérique, et une heure plus tard : globules blancs, 9.600 et 8.400 ; et comme tension artérielle : $11 \frac{1}{2}$ - $6 \frac{1}{2}$ et $10 \frac{1}{2}$ - 6 (appareil enregistreur de Plesh).

2° Essais multiples de désensibilisation.

Toute possibilité de désensibilisation spécifique paraissant exclue dans ces singuliers accidents catéméniaux, nous avons es-

sayé successivement de nombreuses thérapeutiques, isolées ou associées. Disons tout de suite que si aucune ne nous a donné entière satisfaction, plusieurs ont cependant paru hâter la guérison en atténuant l'intensité des poussées éruptives et des troubles nerveux concomitants. Mais le traitement provoqua, à plusieurs reprises, des poussées évolutives en tous points comparables aux accidents spontanés, montrant ainsi l'extrême susceptibilité de la malade et son instabilité humorale. D'autre part, la malade a elle-même remarqué que plus une réaction a été violente, plus l'intervalle libre exempt d'accident est long, comme si elle était immunisée pour un certain temps.

Nous avons eu d'abord recours à l'autohémothérapie, au rythme d'une injection tous les quatre jours (2 cc., 5 cc., 10 cc.). Mais neuf jours après la première injection, nous déclenchons une poussée éruptive avec, comme toujours, aggravation passagère des troubles nerveux. On adopte alors, du 8 février au 26 mars, la méthode des petites doses quotidiennes ($1/2$ cc. à 1 cc.), en même temps que l'on injecte dans les veines 10 cc. d'une solution d'hyposulfite de soude à 20 %. Le prurit urticarien est nettement atténué, mais une légère éruption survient néanmoins à l'occasion des règles le 12 février.

Le gluconate de calcium intra-veineux (5 cc.), l'adrénaline (LX gouttes) et l'éphédrine (9 centigrammes) *per os* semblent diminuer les accidents mais ne parviennent pas à les supprimer totalement. Il en est de même des injections d'insuline (20 unités), suivant la méthode préconisée par Davous, et des extraits de foie, de rate, d'ovaire, qui sont essayés successivement.

On fait alors des injections de sérum antidiphthérique. Mais à quatre reprises, on provoque une poussée éruptive. Le 25 juillet, deux gouttes de sérum sous-cutané déclenchent en quelques instants une éruption localisée à l'endroit de la piqûre, généralisée ensuite. Le 28 juillet, une injection intra-dermique de $1/10$ de goutte est suivie, quelques heures plus tard, d'une éruption encore plus intense. Des injections intra-dermiques quotidiennes sont alors pratiquées du 4 au 8 août : les trois premières, de $1/20$ de goutte, sont bien supportées ; mais deux nouvelles injections de $1/10$ de goutte provoquent une éruption généralisée. Enfin, un dernier essai est fait le 22 février 1935. On injecte dans le derme, à cinq reprises, tous les trois quarts d'heure, du sérum à dose croissante, de $1/20$ à $5/20$ de goutte. Il n'y a aucune réaction immédiate. Mais les 24 et 25 février, une légère éruption

apparaît aux membres. Elle se généralise, énorme, le 26 et le 27, et s'accompagne de signes généraux et nerveux importants.

La peptone de Witte, à la dose de 3/10 de cc., n'est pas mieux tolérée, alors que 2/10 de cc., injectés trois jours avant, n'avaient pas été suivis d'éruption.

L'auto-sérothérapie intra-dermique, avec 1/20 de goutte, provoque le lendemain une éruption fugace.

A deux reprises, un cachet de 25 centigrammes d'antipyrine déclenche une éruption, tandis que des cachets de bicarbonate de soude ont un effet nul. On cherche alors la dose minima suivie d'éruption. La malade reçoit d'abord, du 15 novembre au 3 décembre, XX gouttes de solution diluée, soit 1 milligramme d'antipyrine. Il n'y a aucun incident malgré l'apparition des règles du 17 au 21 novembre. Le 8 décembre, on augmente de 1 goutte par jour. C'est à la dose de XXX gouttes, soit 1 milligr. 1/2 d'antipyrine, que l'éruption apparaît ; mais cette époque coïncide avec l'approche immédiate des règles.

L'iodure de sodium, l'iodaseptique, le salicylate de soude intraveineux ne donnent aucune réaction éruptive ou nerveuse.

La « substance d'Oriel » extraite des urines de la malade est injectée tous les quatre jours à partir du premier avril 1935. On commence par 1 cc. d'une solution au 1/10.000 ; puis on emploie une solution de 1/1.000, à dose croissante de 1 cc. à 1 cc. 1/2. Des éruptions quotidiennes surviennent à partir de la troisième injection, et l'on arrête à la neuvième en raison de troubles nerveux (adiadococinésie, astéréognosie, réflexe plantaire en extension).

Enfin, on essaye l'auto-urothérapie à partir du 21 mai, à raison de 2 cc. d'urine tous les deux jours. Mais on provoque à la troisième injection un gros œdème de Quincke sans phénomène nerveux.

3° Régression lente des troubles nerveux.

Malgré l'accentuation passagère des troubles nerveux à chaque poussée, l'évolution générale de la maladie n'en a pas moins été nettement régressive. Chaque aggravation, spontanée ou provoquée par l'intolérance de la malade, n'a jamais été que passagère. Entre temps, les troubles nerveux se sont atténués progres-

sivement à tel point que la malade, arrivée dans le service en janvier 1934 avec une impotence fonctionnelle considérable et de gros troubles sensitifs, va retourner à Constantine presque complètement guérie en mai 1935.

Examen le 27 avril. — La malade commence à marcher seule, à pouvoir écrire. L'adiadococinésie n'est plus que légère. Il n'y a pas d'hypermétrie, mais une légère incoordination des membres inférieurs. Le clonus du pied droit et le signe de Babinski ont disparu.

Les fourmillements des extrémités, la sensation de constriction thoracique, les troubles de la sensibilité profonde sont presque aussi marqués ; le diapason est cependant perçu aux ailes iliaques. Nystagmus dans le regard à droite. Aucun trouble sphinctérien.

Examen le 30 juin. — La marche est presque normale, seulement un peu incertaine. Pas d'adiadococinésie. Légère incoordination de la main droite. Le réflexe achilléen droit est très faible. Les cutanés abdominaux sont toujours abolis.

Les troubles sensitifs subjectifs persistent. L'astéréognosie est moins marquée, et le diapason commence à être perçu aux membres supérieurs. Pas de nystagmus.

Examen le 27 septembre. — Plus aucun trouble moteur. La malade peut coudre et marcher correctement. Achilléen droit toujours diminué, et cutanés abdominaux abolis. Sens de position et stéréognosie normaux. Le diapason n'est pas perçu aux membres inférieurs.

Examen le 23 janvier 1935 (peu après une éruption cutanée). — Recrudescence des douleurs dans le membre inférieur droit. Achilléen droit presque aboli. Ebauche d'extension de l'orteil gauche. Astéréognosie légère.

Examen le 6 avril. — La malade se plaint seulement de fatigabilité rapide dans la station debout. L'examen neurologique ne montre qu'une abolition des cutanés abdominaux (qui n'apparaissent pas même après la manœuvre de l'hyperpnée) et une abolition de la perception du diapason à partir du bassin jusqu'aux membres inférieurs. En arrière, la sensibilité au diapason commence à L 1 ; elle est nette à partir de D 7.

Ajoutons que le Docteur ATTAL, qui suit à nouveau la malade à Constantine, a eu l'amabilité de nous donner de ses nouvelles. Nous l'en remercions vivement. Il nous écrit le 20 août 1936, soit plus d'un an après l'observation ci-dessous :

« A son retour de Paris, Mme N... a pu de nouveau exercer sa profession de sage-femme ; et actuellement, rien n'entraverait son activité, si les éruptions cutanées ne réapparaissaient de façon périodique.

« Ces éruptions sont rythmées par les règles. Cependant, alors qu'à Paris elles survenaient à chaque période menstruelle, depuis six mois, elles ne surviennent qu'à une période menstruelle sur deux. La symptomatologie est restée identique : 24 heures avant les règles : 40° et éruption ; dès que les règles arrivent, fièvre et éruption disparaissent, mais des signes apparaissent (vertiges, impossibilité de mettre le doigt sur le nez, jambes lourdes), et ces signes persistent pendant toute la durée du flux menstruel.

« Indépendamment des règles, fièvre et éruption surviennent à l'occasion d'une forte émotion (mort d'un frère), mais elles ne surviennent jamais à la suite d'ingestion d'aliments. »

Bornons-nous d'abord à résumer les faits.

Le premier accident nerveux présenté par la malade a consisté en une amblyopie transitoire qui se produisit en 1924, à l'occasion d'une époque menstruelle.

Huit ans plus tard, à la suite de son mariage avec un conjoint entaché de syphilis, elle accouche par basiotripsie d'un enfant pesant six kilogrammes, et reçoit à cette occasion 160 cc. de sérums thérapeutiques.

A partir de ce moment, à chacune de ses périodes menstruelles, elle a une fièvre élevée avec urticaire.

Étant redevenue enceinte, l'urticaire disparaît aussi longtemps que dure la grossesse. Elle accouche le 12 octobre d'un enfant normal. Mais le soir même, la température monte à 40°, une éruption urticarienne généralisée apparaît. Pendant une période fébrile de

vingt jours s'installe rapidement une quadriplégie incomplète avec troubles cérébelleux. Le diagnostic de sclérose en plaques est porté.

Quand nous examinons la malade, en janvier 1934, il existe des signes pyramidaux bilatéraux, des signes cérébelleux et une grosse atteinte de la sensibilité profonde. Les troubles sphinctériens sont légers. Il y a quelques perturbations des vaso-moteurs cutanés.

Une première ponction lombaire, le 23 décembre 1933, avait montré 5 lymphocytes et une albuminose normale. Une seconde, pratiquée le 5 mars 1934 donne 2, 6 lymphocytes et 0 gr. 40 d'albumine. Les deux fois, la réaction de Wassermann est négative, et celle du benjoin colloïdal est normale.

A partir de ce moment, on constate qu'à chaque période menstruelle, la malade est atteinte à nouveau d'une urticaire fébrile, accompagnée d'une recrudescence temporaire des signes nerveux. D'autre part, nous voyons que cette malade est intolérante à un très grand nombre de substances albuminoïdes et cristalloïdes. Cette intolérance se traduit de la même manière que la venue des règles, c'est-à-dire par la fièvre, de l'urticaire, et des désordres neurologiques passagers. Un bain chaud, une émotion vive déclenchent également les mêmes manifestations.

Aucun procédé n'est parvenu à supprimer l'intolérance de la malade ; mais, à la longue, cette intolérance s'est quelque peu atténuée.

L'évolution des troubles nerveux a été, dans l'ensemble, régressive ; mais cette régression générale a été sans cesse entrecoupée de courtes reprises déclenchées les unes par les règles, les autres par les diverses tentatives de désensibilisation. Tout s'est passé, en somme, comme si la malade devenait de moins en moins sensible aux phénomènes de choc. C'est ainsi

qu'elle a repris sa profession de sage-femme, et peut exécuter avec exactitude les mouvements volontaires les plus délicats. Cependant, à l'heure actuelle, trois ans après le début des troubles nerveux, une certaine maladresse des doigts et une sensation de lourdeur dans les membres inférieurs accompagnent encore régulièrement l'urticaire fébrile menstruelle. Et notre dernier examen montrait une abolition des réflexes cutanés abdominaux et une abolition de la sensibilité au diapason dans les membres inférieurs.

Commentaires. — A ne considérer que les manifestations nerveuses, le diagnostic de sclérose en plaques ne peut guère être discuté. Le début aigu, fébrile est maintenant bien connu dans cette maladie. A la période d'état, la symptomatologie clinique a été remarquablement complète, et l'on ne saurait tirer argument de deux réactions du benjoin colloïdal négatives dans le liquide céphalo-rachidien. On s'étonne, il est vrai, de voir régresser aussi complètement, en dix-huit mois, une sclérose en plaques dont les symptômes étaient aussi marqués ; mais l'évolution discontinue, par poussées successives, avec possibilité de rémissions quasi totales est une des caractéristiques habituelles de cette maladie. Surtout, il faut retenir que neuf ans avant l'installation des manifestations nerveuses, une amblyopie transitoire, sans lésion du fond d'œil, est brusquement survenue : une telle névrite rétro-bulbaire évoque à elle seule, en l'absence de tout facteur toxique, l'idée de sclérose en plaques.

Mais quelle curieuse sclérose en plaques ! Son apparition, ses poussées successives, les plus sérieuses comme les plus fugaces et les plus légères, ont été indissolublement liées dans le temps à une éruption ur-

ticarienne fébrile. Pendant les dix-huit mois où nous avons pu étudier jour par jour la malade, pendant les trois ans où cette sage-femme a été suivie par différents observateurs, jamais une recrudescence des troubles nerveux n'est survenue sans coïncider strictement avec l'éruption cutanée. Toute poussée urticarienne a toujours aggravé les manifestations nerveuses, subjectives ou objectives. Et si seule l'amiblyopie prémonitoire de la sclérose en plaques n'a pas été accompagnée d'urticaire — les injections de sérum animal n'avaient pas encore été faites — il est à remarquer que l'accident oculaire est survenu au cours d'une période menstruelle, alors que ce sont justement les règles qui déclencheront ultérieurement l'urticaire fébrile accompagnée des signes de sclérose en plaques.

Quelle est donc la nature de ce lien qui unit si étroitement les poussées évolutives de sclérose en plaques et les poussées urticariennes fébriles ?

Nous sommes éclairés par la nature même de la réaction cutanée. L'urticaire est considérée comme le type de la dermatose par hypersensibilité. Elle témoigne d'un choc portant essentiellement sur le système vasculo-sanguin.

Chez notre malade, la crise vasculo-sanguine n'a pas été très manifeste. Si la tension artérielle s'est bien abaissée de $11 \frac{1}{2}$ - $7 \frac{1}{2}$, les jours précédant l'éruption, à $9 \frac{1}{2}$ - 6 en pleine poussée urticarienne, le chiffre leucocytaire est resté, dans le même temps, à peu près invariable. Peut-être, en faut-il chercher la raison dans la nécessité, méconnue de nous, de faire des examens hématologiques en série, en particulier immédiatement *avant* les manifestations cliniques du choc.

Par contre, les circonstances si précises d'apparition

de l'urticaire fébrile mettent hors de doute le rôle déclenchant de multiples substances albuminoïdes ou cristalloïdes, aussi bien que le rôle des modifications humorales ou nerveuses — pleines d'inconnues, mais d'existence certaine — produites par l'approche des règles ; ou encore l'influence d'une émotion violente. Tous ces facteurs provocateurs, dont certains banaux ou même physiologiques, ont provoqué régulièrement un choc extériorisé cliniquement par des signes généraux, une éruption urticarienne, et une recrudescence des troubles neurologiques antérieurs.

Cette recrudescence des phénomènes nerveux sous l'influence d'un choc, nous paraît susceptible de deux interprétations différentes, entre lesquelles nous ne saurions trancher *a priori* ; mais toutes deux pleines d'enseignement, et d'une portée générale indéniable :

— ou bien nous avons assisté à toute une série de poussées évolutives de la sclérose en plaques sous l'influence des phénomènes de choc répétés, *chaque choc donnant un véritable coup de fouet à la maladie initiale* ;

— ou bien *c'est directement que le choc a provoqué les accidents nerveux* au même titre qu'il déclenchait l'urticaire au niveau de la peau.

Cette localisation si remarquable et rare des phénomènes de choc pourrait s'expliquer par le *locus minoris resistentiae*, le point d'appel, l'« épine irritative », constitués par les lésions encéphalo-médullaires d'une sclérose en plaques quasi latente. Mais, poussant à fond cette hypothèse, nous nous demandons si, de bout en bout, les chocs n'ont pas réalisé, de toutes pièces, à eux seuls, un tableau complet de sclérose en plaques. Si l'on veut bien se rappeler que le grand syndrome nerveux s'est installé le soir d'un accouchement, après une

crise urticarienne intense ; qu'il y a toujours eu, pendant trois ans, la concomitance la plus étroite entre les poussées nerveuses évolutives et les accidents urticariens fébriles ; que l'urticaire menstruelle avait été déclenchée par des injections de sérums hétérogènes ; enfin que, huit ans plus tôt, une brusque amblyopie était survenue à l'occasion justement d'une période menstruelle : il est vraiment tentant de faire la synthèse de tous ces faits, de les rapporter à une même cause, et de voir, dans les chocs répétés, l'unique facteur de ce syndrome de sclérose en plaques.

*
**

OBSERVATION II

(Observation inédite du service du Professeur P. HARVIER).

Le malade, âgé de 31 ans, cantonnier au service d'une grande Compagnie de Chemins de fer, entre dans le service du Professeur HARVIER, le 7 octobre 1935, pour mis en observation en raison de « céphalée et troubles visuels à la suite d'une injection de sérum antitétanique ».

Ce cantonnier s'est fait une *petite blessure* à la paume de la main droite, avec un silex, en travaillant sur la voie ferrée, le 25 juillet 1935.

Il était, jusqu'alors, parfaitement bien portant, comme en témoignent deux examens médicaux récents, pratiqués pour l'admission de cet homme comme ouvrier du Réseau.

Le lendemain 26 juillet, vers 17 heures, il se rend à la visite médicale et reçoit sous la peau, à titre préventif, une « petite dose » (non précisée) de sérum antitétanique. Notons immédiatement qu'à deux reprises déjà, il avait reçu sans incident des injections sériques analogues.

Une à deux minutes s'étaient à peine écoulées que cet homme est pris d'un grave malaise : tempes serrées, sueurs abondantes, sensation de froid qui descend de la tête aux pieds, vertiges. On l'allonge sur le sol. Il a aussitôt des nausées, puis des vomissements et une diarrhée incoercible. Il éprouve une céphalée vive et est dans un tel état d'abattement qu'il lui est impossible d'articuler une parole. Cependant, il précise qu'à aucun moment il n'a perdu connaissance, et qu'il entendait et voyait tout ce qui se passait autour de lui.

Il reste environ une demi-heure dans cet état inquiétant. Puis il se sent mieux, et on peut le transporter en auto chez lui.

A son domicile et couché dans son lit, il est encore extrêmement faible. Il se plaint d'une douleur continue qu'il localise dans l'œil gauche et dans la région fronto-temporale du même côté. Sa vue est troublée.

La nuit, le sommeil est gêné par la céphalée persistante.

Le lendemain, il se sent très faible, « abruti », dit-il. Sa tête tourne. La céphalée est continue et la vue très faible. Température : 37°9.

Le 30 juillet, 4 jours après l'injection sérique, une urticaire généralisée apparaît. Le malade a l'impression que la langue aussi, gonflée, est le siège d'une éruption. Le prurit est vif, entraînant de l'insomnie. Il y a quelques arthalgies fugaces.

L'éruption urticarienne s'efface en 2 à 3 jours. La température n'a pas été prise.

Les jours suivants, l'état général s'améliore, mais lentement ; et le malade reste 21 jours au lit, avec une alimentation liquide légère. Il se plaint encore de céphalée à prédominance gauche, qui gêne le sommeil, et de troubles visuels. L'acuité visuelle, qui semble avoir été nettement diminuée au début, s'améliore, mais très irrégulièrement. Le malade se plaint surtout de fatigue visuelle. Et s'il recommence à pouvoir lire son journal, il est obligé d'abandonner la lecture au bout de quelques minutes.

Le 27 août, il reprend son travail ; mais il continue à se plaindre de la tête et de fatigue générale. Le médecin traitant trouve dans les urines des phosphates en abondance, des traces d'albumine, et prescrit de la strychnine et du glycérophosphate de soude.

Mais bientôt, ce cheminot se plaint de ne pouvoir travailler en raison de céphalée, par moment insupportable, et d'une recrudescence des troubles visuels. En visant une mire — comme

il est obligé de le faire sur la voie pour des travaux de nivellement —, il constate que sa vue se trouble. Mais ce trouble est variable suivant les jours et les heures. Ce qui est très net, c'est que la recrudescence des troubles visuels coïncide étroitement avec l'aggravation de la céphalée. Enfin, le malade précise que, voulant ramasser un certain nombre d'appareils placés à sa droite, tout le long de la voie ferrée, il lui est arrivé à plusieurs reprises de passer à côté sans les voir.

Aussi, une nouvelle visite médicale, le 14 septembre, a-t-elle comme conséquence un repos de 10 jours. Mais aucune amélioration ne se produit. La céphalée est constante avec des paroxysmes, sans que l'on puisse trouver un facteur provocateur : effort, attitude, repas.

Au cours de ces crises paroxystiques, il a l'impression « que ses idées s'en vont » ; il craint de devenir fou et va se cacher dans une grange voisine de sa demeure pour ne pas inquiéter son entourage. Au bout d'une demi-heure à trois quarts d'heure, la crise est terminée.

Enfin, même en dehors de ces crises, il constate par moment une baisse nette de sa mémoire.

Le 26 septembre, un examen médical mentionne : « asthénie, insomnie et maux de tête, phosphaturie. Tension artérielle 10-5 ».

C'est dans ces conditions que le malade est envoyé à Paris pour mise en observation.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS. — Ils sont excellents. Cet homme, qui ne peut préciser aucune maladie d'enfance, est d'abord cultivateur dans l'Eure, chez ses parents. En 1924, il fait 18 mois de service militaire comme artilleur à Vincennes.

Puis, voulant entrer dans les Chemins de Fer, il subit un premier examen médical, le 27 février 1933. On mentionne alors expressément : « Acuité auditive bonne des deux côtés. Acuité de chaque œil 10/10, sens chromatique normal ».

Le 24 janvier 1934, un nouvel examen complet est pratiqué en vue de son admission définitive. On précise encore : « Cœur et reins normaux. Acuité visuelle de chaque œil 10/10. Vision binoculaire, motilité et sens chromatique normaux ». Conclusion : « Robuste, apte à toutes catégories ».

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX. — A encore ses deux parents bien portants, trois frères bien portants, et, comme enfants, deux jumelles de 9 mois.

ACTUELLEMENT. — Le malade continue à se plaindre de céphalée, de troubles visuels et de fatigue générale.

L'examen le 8 octobre 1935 montre un sujet robuste, dont l'état général est satisfaisant.

Système nerveux. — La motilité et la sensibilité sont normales. Tous les réflexes tendineux sont vifs, mais particulièrement les rotuliens, qui sont polycynétiques, égaux des deux côtés. *Le réflexe achilléen droit est nettement plus vif que le gauche, sans qu'il existe de clonus. Le réflexe cutané plantaire, qui donne à gauche une flexion nette et immédiate, est anormal à droite, où l'on observe une tendance à l'extension des quatre derniers orteils, avec un peu d'éventail. Par la manœuvre d'Oppenheim, par le pincement du dos du pied, on retrouve les mêmes anomalies.*

Les pupilles sont égales, régulières et réagissent bien à la lumière et à la distance.

Aucun trouble psychique.

L'examen des autres appareils est négatif. La tension artérielle est de 15 - 9 $\frac{1}{2}$. Il existe, d'une manière permanente, une légère bradycardie à 52-56.

Des examens complémentaires ont été pratiqués :

Examen oculaire. — Acuité visuelle : 10/10 de l'œil droit, 1/10 seulement de l'œil gauche. Champ visuel et motilité oculaire normaux. Le fond d'œil est normal à droite. Par contre, à gauche, on observe « une *fine lésion maculaire*, caractérisée par une petite tache dépigmentée semblant être d'un type cicatriciel ».

Audition et réactions labyrinthiques normales.

Constante d'Ambard normale.

Les réactions de Wassermann, de Hecht et de Kahn sont négatives dans le sang.

Une ponction lombaire, pratiquée le 15 octobre, donne : tension 15 au manomètre de Stookey (position couchée); albumine, 0 gr. 24 (néphélémétrie) ; 1 lymphocyte ; réactions de Wassermann et de Takata-Ara négatives.

Le malade quitte le service quelques jours plus tard.

En résumé, il s'agit d'un homme de 31 ans qui était en parfaite santé et possédait une vision normale, comme en témoignent deux examens précis, pratiqués un an et deux ans auparavant par le service médical d'une Compagnie de Chemins de Fer.

Une réinjection de sérum antitétanique déclenche des accidents immédiats graves : malaise intense, sueurs froides, vomissements, diarrhée profuse, lipothymies. Le malade se plaint, le soir même, d'une douleur continue dans le globe oculaire gauche et dans la région fronto-temporale du même côté, ainsi que de faiblesse de la vue. Au quatrième jour apparaît une éruption urticarienne généralisée.

Les semaines suivantes, l'asthénie et l'hypotension artérielle persistent. Mais surtout, la céphalée et les troubles visuels s'exagèrent par moments, à tel point que ce cantonnier ne peut assurer régulièrement son travail.

Trois mois après les accidents initiaux, les troubles fonctionnels persistent encore. Nous trouvons, à l'examen une légère bradycardie constante et surtout :

— d'une part, une lésion maculaire de l'œil gauche, de type cicatriciel, dont la nature exacte ne peut être précisée, mais qui explique que l'acuité, de ce côté, soit descendue à 1/10 ;

— d'autre part, une atteinte discrète du faisceau pyramidal, caractérisée par une exagération du réflexe achilléen droit et une perturbation du cutané plantaire du même côté.

Commentaires. — « Il ne paraît pas douteux que les accidents actuels ne soient la conséquence du choc sérique du 26 juillet », écrit le Médecin consultant de la Compagnie. Nous ne pouvons qu'exprimer le même avis.

Il est difficile de préciser le mécanisme pathogénique de ces troubles nerveux et sensoriels. Ces manifestations n'ont pas débuté en même temps que les accidents sériques tardifs, urticariens et arthralgiques ; elles semblent bien avoir été déclenchées par le choc brutal et dramatique immédiatement consécutif à la ré-injection sérique. Dès que le malade revient à lui, il se plaint de faiblesse de la vue, en même temps que d'une douleur vive et continue dans le globe oculaire gauche et de céphalée localisée à la région fronto-temporale du même côté. Or, trois mois plus tard, nous trouvons une amblyopie de l'œil gauche par lésion maculaire cicatricielle et des troubles discrets, mais précis, de la voie pyramidale droite.

Il s'est donc passé dans les fibres neuro-rétiniennes de l'œil gauche et dans les voies motrices de l'hémisphère gauche une lésion définitive, consécutive au choc sérique. Nous ne pouvons faire que des hypothèses sur le substratum anatomique de ces lésions et que regretter vivement que le fond d'œil n'ait pas été examiné plus précocement. Notons cependant que l'existence, dans la région maculaire, d'une tache dépigmentée — et non pigmentée, comme on l'observe dans les reliquats hémorragiques — plaide en faveur d'un processus dégénératif, plutôt que pour une hémorragie, comme on aurait pu le concevoir *a priori*.

OBSERVATION III

(publiée avec le Professeur agrégé J. CATHALA)

René S..., âgé de 30 ans, entre dans le service parce qu'il présente des troubles divers, surtout de la parole et de la déglutition, qui le font renvoyer des entreprises agricoles où il travaillait régulièrement jusqu'alors.

L'interrogatoire, long et difficile en raison des troubles de la phonation, fournit cependant des réponses précises, concordantes. L'histoire pathologique est, à certains égards, peu banale, d'interprétation difficile ; mais le malade affirme son exactitude, et nous n'avons aucune raison de mettre en doute ses dires. Nous la rapporterons objectivement et dans ses détails.

Cet homme est né en 1905 à Levallois, de parents bretons. A la mort de sa mère, en 1914, il est confié à l'Assistance publique. Il suit les cours de l'école de Versailles jusqu'à l'âge de treize ans, et remporte des prix d'écriture et d'orthographe. On ne relève, pendant cette période, qu'une bronchite et la rubéole. Puis l'Assistance le place comme garçon de ferme. A l'âge de seize ans, il aurait été atteint d'une affection aiguë (qui ressemble fort aux oreillons), n'ayant pas duré plus de huit jours, qualifiée de « méningite », avec otalgie double, céphalée, vomissements et gonflement de la face.

A dix-sept ans, en décembre 1922, il s'engage dans la marine. Le 30 décembre, à Querqueville (Manche), il reçoit une injection de *vaccin antityphoïdique*. Le soir même, il est pris de violents frissons avec claquements de dents. La température monte au-dessus de 39° et il est admis à l'infirmerie.

Le lendemain, il est dans un état de torpeur complète dont il ne sort progressivement qu'un ou deux jours plus tard. A ce moment, les quatre membres sont complètement paralysés, incapables de tout mouvement. Il existe une paralysie faciale gauche. Ses mains sont gonflées, les paupières bouffies recouvrent partiellement les yeux. Il n'y a pas de diplopie, pas d'éruption cutanée, mais quelques démangeaisons aux mains. La fièvre reste élevée quelques jours, atteignant 40°2, puis tombe en une dizaine de jours.

La régression de tous les troubles est rapide et presque complète. En deux ou trois jours, l'œdème disparaît, la motilité revient aux membres supérieurs. Une dizaine de jours plus tard, les membres inférieurs sont encore lourds, et on transfère le malade à l'hôpital militaire de Cherbourg. Quant à la paralysie faciale, elle n'a jamais disparu totalement. Après une longue convalescence, il reprend son service le 7 mars 1923.

En mai 1925, il quitte la marine et se place successivement dans différentes régions comme ouvrier agricole. C'est alors qu'on voit apparaître progressivement une série de troubles nerveux qui n'ont fait que s'accroître.

C'est d'abord le *trouble de la parole*, sorte de bégaiement assez particulier ; à peine perceptible en 1925, il est surtout net à partir de 1927. Il n'a jamais cessé de progresser, lentement, sans à-coup, sans périodes d'amélioration. Il est maintenant intense et si déplaisant que souvent, dit-il, dès qu'il ouvre la bouche, les enfants se sauvent, pris de peur, et que ses interlocuteurs l'abandonnent rapidement. C'est une parole bégayée, mais surtout spasmodique, explosive. Certaines syllabes, surtout du début d'une phrase, ne « sortent » qu'après un effort visible, pénible, où tous les muscles péri-buccaux se contractent. La langue, recourbée contre le voile du palais, vient empêcher l'articulation. Il faut ainsi attendre parfois quelques secondes avant d'obtenir une parole. Mais, fait paradoxal, par instants, sans cause apparente, le spasme fait défaut, et un mot ou une courte phrase sont articulés normalement et correctement.

Au début de 1934, un léger *tremblement* apparaît dans le membre supérieur gauche, en même temps que les deux membres du même côté semblent un peu lourds, plus faibles qu'avant. Le tremblement existe même au repos et ne gêne pas le travail.

En septembre 1934 commencent des troubles de la déglutition ou plutôt de la *mastication*. Car, s'il n'avale jamais de travers, si les liquides ne repassent jamais par le nez, il est de plus en plus gêné pour se nourrir d'aliments solides un peu volumineux, tels que viande, pain. Il ne peut mâcher facilement ; s'il fait un effort pour y parvenir, la mâchoire se ferme trop vite et mord la langue projetée contre les arcades dentaires. Aussi ne se nourrit-il plus que de légumes, de pâtes, de laitages.

Enfin, en janvier 1935, surviennent des *contractions spasmodiques des muscles de la face*, surtout de l'orbiculaire des paupières, qui le gênent notablement. Elles sont souvent déclenchées

par des circonstances provocatrices. C'est ainsi que, quand il marche, les paupières clignent ou même se ferment pendant quelques secondes.

Aussi, quoique se sentant très valide, voyant qu'on lui refuse tout travail dans les fermes, le malade se décide, à contre-cœur, à entrer à l'hôpital.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX. — Le père, qui était bien portant, a abandonné depuis longtemps sa famille. La mère est morte en 1914 d'une cardiopathie. Il a un frère, chauffeur sur les rapides, et deux sœurs bien portantes. Il ne connaît, dans sa famille, aucune personne atteinte d'une maladie nerveuse.

Examen le 7 mars 1934. — L'examen neurologique montre presque uniquement des troubles moteurs où dominent le tremblement et les spasmes musculaires.

La force musculaire est très légèrement et globalement diminuée du côté gauche, aux deux membres. Il existe de même, de ce côté, une légère parésie faciale, portant uniquement sur le facial inférieur.

Les réflexes tendineux, normaux et symétriques aux membres inférieurs, sont, aux membres supérieurs, légèrement plus vifs du côté gauche. Le cutané plantaire, en flexion à droite, est indifférent à gauche. Et il faut signaler qu'à un premier examen fait à l'entrée du malade, il existait à gauche un signe de Babinski. Les crémastériens et les cutanés abdominaux sont normaux.

Il n'y a pas de modification nette du tonus musculaire. Il semble y avoir plutôt une légère hypotonie globale, symétrique. Il n'existe aucune amyotrophie.

La station debout, la marche, sont normales, sans perte du balancement automatique.

On constate un *tremblement* important du membre supérieur gauche. C'est un tremblement global, prédominant cependant légèrement aux extrémités. Il est d'amplitude assez faible, relativement lent, entrecoupé souvent de mouvements plus amples qui reviennent avec une certaine périodicité. Même au repos complet, il ne cesse pas totalement. Mais il s'exagère nettement par les mouvements volontaires ou à l'occasion d'une émotion, d'un effort (par exemple lors de la parole).

Il n'existe pas de troubles cérébelleux. Si les mouvements d'épreuve manquent de sûreté du côté gauche, il semble que la légère parésie gauche en soit cause.

Il nous faut insister enfin sur les *spasmes musculaires*. Ce sont eux qui font grimacer la face, qui troublent la phonation et empêchent la mastication. Car il n'existe aucune paralysie des nerfs craniens, à part celle du facial déjà signalée. Ces spasmes provoquent paradoxalement des mouvements antagonistes qui s'opposent à l'action à effectuer volontairement. Les paupières se ferment quand le malade veut lire ou marcher. Les lèvres se serrent, la langue se replie en haut quand le malade veut parler. Les mâchoires se contractent quand il s'agit de mastiquer fortement. De même que le tremblement, les spasmes sont exagérés par l'effort, l'émotion.

Signalons, de plus, la perte du réflexe nauséeux, avec cependant conservation de la sensibilité du voile et du pharynx.

Le reste de l'examen neurologique est totalement négatif : sensibilités superficielles et profondes, fonctions sphinctériennes et génitales sont normales. Il n'existe aucun trouble vaso-moteur.

Les yeux ne montrent aucune anomalie, en particulier ni nystagmus, ni paralysie de la convergence, ni lésion du fond d'œil ou altération de l'acuité ou du champ visuel. Il n'y a pas d'anneau cornéen pigmenté.

L'étude du psychisme montre une intelligence éveillée, une mémoire précise. Mais le caractère est légèrement puéril, il existe une euphorie un peu paradoxale en présence de l'aggravation progressive et sans rémission des troubles nerveux.

L'*examen général* est totalement négatif. La tension artérielle est normale. Le foie ne débord pas les fausses côtes ; la rate n'est pas augmentée. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni urobiline. L'urée sanguine est de 0 gr. 41. Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives dans le sang. Une épreuve de galactosurie provoquée s'est montrée tout à fait normale.

En résumé, un jeune homme de dix-sept ans reçoit, en 1922, une injection de vaccin antityphoparatyphoïdique qui provoque une réaction singulièrement violente, accompagnée d'une paralysie globale et régres-

sive des membres, et d'une paralysie faciale gauche définitive.

Dans les années qui suivent, des phénomènes nerveux s'installent progressivement, caractérisés avant tout par des spasmes musculaires qui s'opposent paradoxalement à l'action à effectuer volontairement. C'est ainsi qu'en 1925 apparaissent des troubles de la parole ; en 1934 des troubles de la mastication ; en 1935, enfin, des contractions spasmodiques des muscles de la face.

L'examen neurologique montre, de plus, un important tremblement du membre supérieur gauche, qui s'exagère, comme les spasmes musculaires, par les mouvements volontaires ou à l'occasion d'une émotion, d'un effort. Il existe, par ailleurs, un léger déficit moteur du côté gauche, avec légère perturbation des réflexes tendineux et du cutané plantaire, et une parésie faciale gauche.

Commentaires. — Ce malade, que notre maître J. CATHALA présenta avec nous à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, est intéressant à un double titre : 1°) Il est atteint d'un syndrome lenticulaire progressif objectivement très évident. 2°) L'histoire de sa maladie permet de soulever, sinon de résoudre, un problème étiologique important, et dont la signification générale ne peut être méconnue.

Lorsque nous avons examiné le malade pour la première fois, nous avons cru devoir porter le diagnostic de maladie de Wilson. La séméiologie des troubles nerveux autorisait ce rapprochement. Notre observation présentait trois lacunes principales, dont aucune pourtant n'est suffisante pour écarter ce diagnostic : le malade, recueilli très jeune par l'Assistance publique, ne peut donner de renseignements suffisants sur sa famille ; il n'existe aucune trace d'anneau cornéen

dé Fleicher ; il n'y a aucun signe physique ou fonctionnel d'une atteinte, même dissimulée, de l'appareil spléno-hépatique.

Mais dans l'histoire de ce malade, nous relevons deux épisodes importants. C'est d'abord l'infection, survenue à l'âge de seize ans, qualifiée « méningite », qui peut avoir été simplement une atteinte banale d'oreillons, qui peut aussi avoir été une forme atténuée d'encéphalite épidémique : on ne peut conclure.

Surtout, ce sont les accidents vraiment très singuliers et nettement caractérisés qui ont suivi immédiatement la première injection de vaccin T. A. B. : fièvre ; torpeur complète ; gonflement œdémateux et prurigineux de la face et des mains ; paralysie globale des membres, régressive, mais accompagnée d'une paralysie faciale permanente. Tout ceci évoque l'idée d'une réaction fluxionnaire d'intolérance extrêmement violente, et qui a certainement touché fortement les centres nerveux.

Mais alors que l'évolution régressive est la règle au cours des accidents nerveux d'intolérance, dans notre cas l'évolution est nettement progressive. On imagine très bien que certains éléments cellulaires du névraxe — et, dans le cas particulier, du système lenticulaire — aient pu être fragilisés par la réaction fluxionnaire du choc vaccinal, et subir ultérieurement la lente désintégration progressive qui caractérise les dégénérescences abiotrophiques. C'est l'interprétation que notre maître J. CATHALA avait proposée avec nous, avec toutes les réserves qu'une telle hypothèse comportait.

A parcourir ce travail, où sont rassemblés les faits si divers de réaction du système nerveux au cours des états de choc, et le résultat de recherches expérimentales, on verra que cette interprétation reçoit un appui singulièrement fort.

CHAPITRE II

LES MANIFESTATIONS NERVEUSES DE LA MALADIE DE QUINCKE ET DES ÉTATS D'HYPERSENSIBILITÉ VOISINS

Grâce aux réactions de la peau, nous pouvons parfois percevoir directement, au cours de certaines affections, le mécanisme pathogénique des troubles associés. C'est ainsi que l'urticaire est considérée comme le type même de la dermatose par hypersensibilité. Les preuves en sont multiples. PASTEUR VALLÉRY-RADOT et L. ROUQUES ont rassemblé, dans leur livre sur « Les phénomènes de choc dans l'urticaire », les observations les plus caractéristiques, parfaitement étudiées au point de vue clinique et humoral. Nous placerons, à côté de l'urticaire, l'œdème angioneurotique ou maladie de Quincke.

Le tableau clinique, caractérisé essentiellement par l'apparition, aussi brusque que transitoire, d'un œdème blanc, élastique, non purigineux, parfois si volumineux qu'il déforme le visage, est bien connu depuis la description de QUINCKE, en 1882. Mais malgré les nombreux travaux dont cette maladie a été l'objet, sa nature exacte est encore controversée. Nous ne pouvons

nous étendre sur ce débat. Il semble généralement admis, à l'heure actuelle, que l'urticaire et l'œdème de Quincke diffèrent seulement par la localisation, de l'œdème — ici surtout sous-cutané, là intra-dermique — et qu'ils sont de nature semblable. Si l'hypersensibilité spécifique est moins souvent démontrée dans l'œdème de Quincke que dans l'urticaire, et si la part des perturbations du système nerveux végétatif et des glandes endocrines y semble plus grande, les analogies entre les deux affections sont trop étroites pour que nous ne réunissions pas ici des dermatoses si voisines.

Toutes deux ne se bornent pas toujours à des manifestations superficielles, facilement visibles sur les téguments. Les muqueuses sont souvent atteintes, particulièrement à la partie supérieure du tube digestif, à la langue, au voile du palais. Mais seul l'œdème du larynx peut être considéré comme une localisation sérieuse, capable de provoquer une asphyxie rapide, puisque, déjà en 1903, GAREL et BONNAMOUR pouvaient réunir 25 cas mortels.

Quant aux autres localisations de l'œdème, plus profondes, non directement perceptibles, elles sont restées longtemps affirmées par les uns, niées par les autres. Avant que F. WIDAL ne viennè réunir par un même mécanisme pathogénique les affections d'ordre colloidoclasique, les anciens auteurs avaient bien vu les rapports de l'urticaire avec l'asthme, le coryza spasmodique. Peu à peu, les observations de troubles gastro-intestinaux au cours d'œdème de Quincke ou d'urticaire — ou relevant, comme ces manifestations cutanées, d'une hypersensibilité — sont devenues plus précises et plus probantes. Une véritable « urticaire gastrique » a même pu être observée directement à la gastroscopie.

HISTORIQUE

A côté de ces manifestations respiratoires et digestives, les phénomènes nerveux apparaissent comme fort rares et leur légitimité a même été contestée. HÉBRA critiquait les auteurs qui rattachent chaque affection cutanée à une « maladie interne, et croient à des dépôts métastatiques de la matière peccante dans quelque organe interne, et qui expliquent la disparition de l'urticaire par l'apparition d'une ophtalmie, d'un œdème ou même d'une *inflammation du cerveau* ».

Cependant, TROUSSEAU n'avait pas hésité à affirmer le retentissement possible sur le système nerveux de l'urticaire. « Quelquefois, elle a sur le système nerveux une influence terrible » dit-il en 1865, dans ses célèbres cliniques de l'Hôtel-Dieu. Et il raconte, entre autres, le cas d'un malade plongé dans une stupeur profonde, frappé d'anesthésie, avec les membres inférieurs paralysés.

OSLER, étudiant en 1904 les « manifestations viscérales des affections cutanées du groupe des érythèmes », ou il range les dermatoses caractérisées essentiellement par un trouble vasculaire avec processus exsudatif, mentionne des complications cérébrales. Un de ses malades eut cinq ou six attaques d'hémiplégie ou d'aphasie, en l'espace de treize ou quatorze ans, avec toujours coïncidence des manifestations cutanées et cérébrales. « Il semble probable, écrit-il, que ces attaques transitoires étaient dues à une perturbation vasculaire cérébrale, corollaire de celle de la peau ». Et il compare ce cas à celui d'un autre sujet qui, atteint de maladie de Raynaud, voyait alterner ou coïncider la

syncope locale des extrémités avec des attaques répétées d'aphasie, de monoplégie ou d'hémiplégie.

Ce sont surtout les troubles visuels transitoires dont la relation avec la maladie de Quincke a été assez rapidement établie, grâce à l'ophtalmoscope qui permet de connaître directement l'état du fond d'œil. HAUDWERCK, STERLING, VELMAN, Nathalie ZAND, rapportent des cas de baisse rapide, mais presque toujours transitoire, de l'acuité visuelle, et observent en même temps un œdème papillaire important. Ainsi se trouve prouvée la relation directe entre l'œdème de Quincke et les troubles sensoriels.

Depuis longtemps, des auteurs français, notamment LEGENDRE, COURTOIS-SUFFIT, GALLIARD, LE CALVÉ, avaient mentionné l'existence de troubles nerveux au cours des poussées d'œdème de Quincke. Mais c'est en 1925 seulement que Forster KENNEDY rapporte l'histoire de trois malades étudiés minutieusement. Le premier, un enfant de deux ans, intolérant au lait, sujet à des attaques d'urticaire, fut atteint à plusieurs reprises de convulsions généralisées, à l'occasion des crises urticariennes. La suppression du lait fit disparaître urticaire et crises nerveuses. Le second, un homme adulte sujet à des crises d'œdème de Quincke, eut à quatre reprises une hémiplégie transitoire, soit droite, soit gauche, coïncidant avec une éruption cutanée. Le troisième, enfin, atteint d'œdèmes aigus transitoires localisés à la peau, au tissu cellulaire sous-cutané ou profond, fut frappé plusieurs fois de troubles cérébraux et sensoriels très graves. Si la plupart s'effacèrent rapidement, une hémiplégie gauche fut définitive ; la cécité et la surdité, d'abord très transitoires, s'installèrent, en fin de compte, définitivement.

La communication de F. KENNEDY a la réunion annuelle de l'Association Neurologique Américaine et la

discussion qui suivit eurent le mérite de montrer la portée générale de ces faits exceptionnels. Bernard SACHS surtout insiste sur le jour nouveau qu'ils peuvent apporter dans nombre d'affections cérébrales, telles les hémorragies cérébrales et les encéphalites, où le rôle de l'œdème cérébral était souvent négligé ou sous-estimé.

Depuis lors, ce sont surtout des crises convulsives qui ont été observées à l'occasion des accès urticariens, en particulier par VELMAN, NICOLAS, DUMOLLARD, MUS-SIO-FOURNIER, VERNIEUWE. Moins fréquemment, ce sont des paralysies transitoires ou définitives ; tels les cas de SEPP ; CAMPBELL ; MACKAY ; ALAJOUANINE, THUREL et BOUDIN ; ALAJOUANINE et THUREL. Enfin J. CATHALA a observé une hémorragie méningée chez un enfant faisant des poussées d'œdème de Quincke.

Nous n'envisagerons pas ici les phénomènes douloureux abdominaux qui accompagnent rarement l'urticaire ou la maladie de Quincke. Il s'agit de crise solaire ou de spasme vasculaire. Deux beaux cas en ont été rapportés à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* par LAUBRY et par PASTEUR VALLERY-RADOT.

Circonstances étiologiques. — De tous les sujets atteints d'une affection spontanée d'ordre allergique, ceux qui ont des crises d'œdème de Quincke sont les plus exposés aux accidents cérébraux ; plus rarement, ce sont les urticariens ; tout à fait exceptionnellement, il s'agit d'asthmatiques. Nous ne parlerons pas ici des migraineux, chez qui les troubles nerveux relèvent d'un mécanisme assez particulier.

Le sexe est sans influence sur la fréquence des phénomènes nerveux. Aucun âge n'en est exempt, puisque nous trouvons l'observation d'un enfant de 18 mois et celle d'un vieillard de 72 ans, mais les adultes

jeunes sont particulièrement atteints : sur dix-huit cas relevés, dix concernent des sujets entre 18 et 28 ans.

Il ne semble pas exister de rapport défini entre la topographie de l'œdème ou de l'urticaire et celle des accidents nerveux. Peut-être, cependant, faut-il voir dans la localisation si couramment prédominante à la face de l'œdème de Quincke la raison de la fréquence plus grande des accidents céphaliques.

Enfin, s'il est de règle de voir coïncider étroitement les manifestations nerveuses avec une poussée urticaire ou œdémateuse, il peut exister entre les deux ordres de troubles un intervalle de quelques jours, ou même une alternance nette.

Rappelons que dans notre observation I, l'histoire clinique est en parfaite concordance avec ces facteurs étiologiques. La malade avait 23 ans lors du premier accident visuel. Et non seulement il y eut coïncidence étroite entre les accidents urticariens et les manifestations nerveuses, mais on observa un parallélisme frappant entre l'intensité même des troubles cutanés et des troubles nerveux.

ASPECTS CLINIQUES

On ne peut tracer un tableau d'ensemble des manifestations nerveuses de la maladie de Quincke et des états d'hypersensibilité voisins. Car si les symptômes cérébraux et les troubles sensoriels sont les plus fréquents, les nerfs périphériques et même les méninges peuvent être atteints. A cela, rien d'étonnant. De même que le siège de l'œdème superficiel est des plus varia-

bles d'un sujet à l'autre — et même souvent, chez le même malade, d'un moment à l'autre, — le tissu nerveux peut être atteint en ses différentes parties. Le plus souvent, toutes les investigations héréditaires et personnelles sont négatives. Nous ignorons à peu près tout du pourquoi de ces localisations.

Mais si la localisation est variable, certains caractères cliniques communs sont habituels. Ils consistent dans l'évolution des troubles nerveux. Ceux-ci surviennent brusquement ou très rapidement. Leur durée ne dépasse généralement pas quelques heures ou quelques jours. Enfin, et c'est là le trait le plus frappant, la disparition des troubles nerveux, même paraissant très graves, est habituellement complète. Ce n'est guère qu'à la longue, à la suite de crises répétées, que l'on peut voir s'installer définitivement certains troubles, d'abord transitoires.

I. — TROUBLES CÉRÉBRAUX

Ce sont les plus fréquents. Tantôt il s'agit d'accidents convulsifs ; tantôt les manifestations nerveuses sont d'ordre paralytique.

Rien ne distingue parfois la symptomatologie de ces **CRISES CONVULSIVES** du tableau du mal comitial. C'est la même perte de connaissance brutale avec chute, les mêmes phases toniques, cloniques et stertoreuses, avec morsure de la langue et mictions involontaires. Mais un caractère particulier peut retenir l'attention. C'est la céphalée vive, diffuse ou localisée, qui précède souvent de quelques heures les crises convulsives. Si la céphalée post-paroxystique est un symptôme banal et sans signification, la céphalée prémonitoire des crises est, au contraire, inhabituelle dans le mal comitial.

Elle doit faire rechercher un processus évolutif quel qu'il soit, une lésion cérébrale et non seulement un simple trouble fonctionnel.

J. NICOLAS et C. PETOURAUD ont publié deux cas de maladie de Quincke avec crises épileptiformes, dont l'un est particulièrement démonstratif :

Un abbé de 35 ans est sujet, depuis 3 ans, à de nombreuses crises d'œdème de Quincke. Exactement depuis la même époque, des attaques épileptiformes surviennent irrégulièrement, une ou deux fois par mois. Ces attaques sont annoncées par une céphalée brusque, violente, localisée ou diffuse. Une aura sensitive ou motrice, très variable, précède immédiatement la brusque perte de connaissance avec chute. Les convulsions sont généralisées, toniques puis cloniques. Il y a parfois morsure de la langue et mictions involontaires. La crise dure généralement 5 à 15 minutes. Après quatre mois et demi de thérapeutique digestive, associée à du chlorure de calcium et à de l'adrénaline, les poussées d'œdème et les crises convulsives sont bien moins fréquentes. Le traitement étant continué, les poussées d'œdème et les crises nerveuses disparaissent presque complètement.

Plus rarement, l'épilepsie revêt le type bravaïs-jacksonien. L'irritation corticale, dans ce cas évidente, semble assez souvent en cause même quand les convulsions sont généralisées. C'est, tout au moins, l'opinion de KENNEDY à propos d'un cas de crises généralisées d'emblée cloniques ; l'absence de phase tonique lui fait envisager une irritation corticale diffuse, et non une suppression brutale de l'activité cérébrale, comme dans le mal comitial.

On peut voir, d'ailleurs, les convulsions être suivies de paralysies. Tel le malade de GORDINIER, où l'auteur envisage le même mécanisme pathogénique pour des attaques antérieures d'asthme et pour les accidents nerveux.

Le sujet, âgé de 28 ans, est pris soudain de convulsions du type jacksonien, suivies de coma et d'une hémiplégie droite. Le

lendemain matin, il est revenu à lui. Mais il persiste une hémiplégie de tout le côté droit et une aphasie motrice pure. Au bout de huit à dix jours, les symptômes disparaissent et la guérison est complète. A noter que ce sujet avait des antécédents précis d'attaques d'asthme.

Enfin, les troubles cérébraux peuvent revêtir une symptomatologie plus riche et plus stable, ayant même été jusqu'à simuler une tumeur cérébrale. C'est que *l'hypertension intra-cranienne* semble accompagner assez souvent ces accidents paroxystiques. Peut-être, même, les troubles tensionnels du liquide céphalo-rachidien suffisent-ils à rendre compte de manifestations que l'on serait tenté de rapporter à une lésion nerveuse.

C'est ainsi que le rôle de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien est manifeste dans une observation de KENNEDY :

La fille d'un médecin, bien portante par ailleurs, a toujours été sujette à des attaques d'urticaire géante. A l'âge d'un an et demi, elle commence à avoir de véritables attaques de cris, pendant lesquelles elle rejette vivement la tête en arrière et la frappe avec les mains. Les crises durent environ une demi-heure, et donnent l'impression d'une vive douleur dans la tête. La première fois, elles se répètent à trois ou quatre reprises dans la journée. Le lendemain, l'enfant a sa plus violente attaque d'urticaire, sur les bras, le tronc et la face. Tous ces troubles s'effacent rapidement.

Deux mois plus tard, l'éruption apparaît de nouveau, suivie d'attaques de cris et, douze heures plus tard, de convulsions épileptiques généralisées qui manquent de phase tonique ; elles étaient cloniques généralisées d'emblée, et apparemment provoquées par une irritation corticale. Huit crises convulsives, durant chacune dix minutes, se suivent en vingt-quatre heures. Les sédatifs n'ont guère d'action. Le liquide céphalo-rachidien est clair, de composition normale et très hypertendu. Les convulsions cessent après la ponction lombaire. Et pendant quatre mois, l'enfant est bien portante.

Alors, l'urticaire réapparaît, suivie, une semaine plus tard, d'accès de cris et de neuf crises convulsives, non influencées par la morphine ou le chloral. Trente centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien sont encore retirés sous une pression considérable. Les convulsions cessent immédiatement. On injecte dans les veines du sérum salé hypertonique. Un mois plus tard, un œdème circonscrit apparaît à nouveau, mais cède à la belladone, à l'adrénaline et à la restriction liquidienne.

Les tests de sensibilité aux protéines montrent l'intolérance de l'enfant au lait. Cet aliment est supprimé, avec comme résultat, pendant dix-sept mois, l'absence d'apparition d'urticaire, de céphalée ou de convulsions. Apparemment, l'enfant ne semble pas s'être ressenti de l'orage qu'elle a traversé.

Chez un malade de VELMAN, atteint d'œdème de Quinke, la céphalée et la bradycardie, précédant de peu un état de mal épileptique, suffisaient à faire penser à une hypertension intra-cranienne.

Dans le cas de MUSSIO-FOURNIER et GARRA, c'est le manomètre qui prouve directement l'hypertension du liquide céphalo-rachidien. Aussi, les auteurs discutent-ils entre l'œdème cérébral et la méningite séreuse :

Un homme de 25 ans, robuste, sans antécédents importants, est hospitalisé pour une crise d'œdème de Quinke accompagnée de perte de connaissance. Il raconte qu'il a eu quatre attaques d'œdème, à 11 ans, à 14 ans, il y a 9 mois, et actuellement. L'œdème intéresse seulement les paupières et la lèvre supérieure ; il disparaît en vingt-quatre heures. Chaque crise est annoncée par une céphalée intense et une inquiétude indéfinissable, puis par une perte de connaissance subite. Il n'y a ni cri initial, ni morsure de la langue, ni perte des urines. Le malade revient à lui au bout d'une demi-heure environ, obnubilé, somnolent, les yeux cachés par les paupières œdémateuses, et la lèvre supérieure trois ou quatre fois plus volumineuse que normalement. Chaque crise est suivie d'une diurèse très abondante.

Deux ponctions lombaires, pratiquées le quatrième et le septième jour après l'admission, montrent une tension de 50 la première fois, de 41 la seconde (position assise). Le liquide céphalo-rachidien est de composition normale. Fond d'œil normal.

Dans ces cas, dans celui d'ULLMANN, les signes d'hypertension intra-cranienne ont toujours une évolution aiguë, une durée transitoire. Beaucoup plus troublant, mais aussi plus discutable, est le cas rapporté par BASOE, où l'on alla jusqu'à pratiquer une trépanation décompressive. Nous le rapportons textuellement :

« Un homme que je vis en 1910 présentait le tableau d'une hypertension intracranienne avec céphalée, œdème papillaire, vomissements, sans aucun signe de localisation ni aucun trouble surajouté. On lui fit une trépanation décompressive ; il guérit peu à peu et partit sur la côte du Pacifique.

Il revint à Chicago environ 15 ans après la trépanation décompressive, dans un autre hôpital, et fut suivi par un médecin très compétent pour un sévère œdème angioneurotique, avec larges placards d'œdème sur le corps et, je crois, quelques hydarthroses passagères des articulations.

La question se pose de savoir si le premier épisode d'hypertension intracranienne n'a pas pu être causé par un œdème angioneurotique du cerveau. »

Nous rapportons ce fait assez discordant, mais nous ne croyons pas pouvoir le retenir ici. Car le caractère transitoire des manifestations est une des dominantes de la maladie de Quinke. S'il peut exceptionnellement, nous le verrons, exister quelques séquelles nerveuses, on ne peut concevoir que comme essentiellement fugaces les manifestations œdémateuses ou congestives de la maladie, quel qu'en soit le siège.

*
**

LES MANIFESTATIONS NERVEUSES D'ORDRE PARALYTIQUE sont un peu plus rares que les accidents convulsifs. Nous avons vu que les premières pouvaient succéder aux seconds. Mais, en général, la paralysie s'installe d'emblée. C'est une *hémiplegie* presque toujours. Elle se constitue rapidement, en quelques minutes, mais

sans ictus. Cependant, chez un malade de KENNEDY frappé en pleine crise d'œdème de Quincke, un état de somnolence et d'obnubilation légère précéda l'hémiplégie. Une observation d'ALAJOUANINE et THUREL — qui serait peut-être plus encore à rapprocher des accidents du choc sérique — nous montre l'installation rapide d'une hémiplégie après un choc provoqué par une injection de vagotonine :

Il s'agit d'une femme de 49 ans, sujette à des périodes de dépression mélancolique, mais physiquement bien portante ; sa tension artérielle est normale et stable aux environs de 15.

Une première série de 12 injections de vagotonine est parfaitement tolérée et semble donner de bons résultats ; aussi la malade réclame-t-elle une seconde série. La première injection de cette seconde série est suivie d'un état lypothymique momentané, d'envies fréquentes d'aller à la selle, d'une poussée d'urticaire. Quatre heures plus tard, une hémiplégie gauche se constitue en quelques minutes. La tension était tombée à 9-6.

L'hémiplégie est complète, associée à une hémianesthésie, et ne présente aucune tendance à la régression.

Les détails cliniques manquent généralement pour préciser le siège des lésions cérébrales. Parfois, l'existence de convulsions, le caractère non proportionnel de l'hémiplégie, plaident en faveur d'une lésion corticale. Mais dans d'autres cas, rien n'empêche de penser à une lésion capsulaire banale.

L'évolution variable de cette hémiplégie doit retenir particulièrement l'attention. En règle, elle est fugace, transitoire, ne durant pas plus de quelques jours, et disparaît sans laisser de séquelle. Tel le cas de GORDINIER, rappelé plus haut, tel un malade d'OSLER qui, en quatorze ans, se remit fort bien de cinq ou six attaques d'hémiplégie droite avec aphasie, accompagnant des éruptions cutanées. Tel encore un cas de KENNEDY :

Un homme d'âge moyen, par ailleurs bien portant, était atteint depuis dix ans d'attaques d'œdème aigu circonscrit, localisé au voile du palais, aux lèvres, aux joues, et parfois aux bras et au tronc. Aucun test n'avait révélé une hypersensibilité alimentaire particulière. Les fonctions rénales, la composition clinique du sang et la pression artérielle étaient normales.

En un an, ce patient n'eut pas moins de quatre attaques d'hémiplégie — deux à droite, avec aphasie motrice complète et deux du côté gauche, — coïncidant chaque fois avec une éruption urticaire aiguë. Dans aucun cas il ne restait le moindre signe pathologique trente-six heures après le début des accidents.

Mais à côté de ces observations, qui cadrent parfaitement avec l'idée d'un processus fluxionnaire transitoire, d'autres faits nous obligent à invoquer une lésion définitive et non un trouble fonctionnel passager.

C'est ainsi que dans le cas d'ALAJOUANINE et THUREL, cité plus haut, l'hémiplégie survenue après injection de vagotonine ne présentait aucune tendance à la régression.

Une observation de FORTER KENNEDY est particulièrement intéressante, et mérite qu'on s'y arrête :

Il s'agit d'un homme de 28 ans, ayant eu des crises d'asthme dans l'enfance, issu d'une mère sujette à des poussées d'urticaire après ingestion de poisson. Il était atteint depuis cinq ans de crises d'œdèmes aigus circonscrits, localisés surtout aux membres, douloureux et pulsatiles quand ils étaient profonds, prurigineux quand la peau était intéressée.

Deux ans après ce début, il commence au cours des crises à éprouver une forte céphalée et à être frappé d'une cécité transitoire. C'est alors qu'au cours d'une nouvelle attaque œdémateuse, avec volumineuse tuméfaction des deux avant-bras, le malade se plaint d'une douleur dans le front, si atroce qu'il gémit continuellement pendant des heures. La vision des yeux baisse rapidement ; il devient somnolent et une hémiplégie gauche apparaît. Trois jours plus tard, la torpeur est passée ; la vision redevient normale au bout de quelques semaines. Mais l'hémiplégie est définitive. La régression de la paralysie est très lente et seulement partielle, telle que les séquelles sont encore importantes quatre

ans plus tard. Rien, en somme, ne différencie l'évolution de cette hémiplegie de celle qui est habituelle dans les ramollissements cérébraux. Quant aux troubles sensoriels, nous les étudierons spécialement plus loin. Mais mentionnons tout de suite qu'aux troubles visuels s'ajoutèrent bientôt des troubles auditifs ; que ces troubles sensoriels, d'abord essentiellement transitoires, devinrent à la longue plus tenaces ; et, qu'en fin de compte, quatre ans plus tard, le malade était complètement sourd et pratiquement aveugle.

A côté de ces hémiplegies, qui réalisent un syndrome nerveux à la fois évident par son étendue, et relativement précis par la topographie du trouble qui le détermine, plusieurs auteurs ont décrit des troubles nerveux plus vagues ou plus diffus (LEGENDRE, COURTOIS-SUFFIT, GALLIARD, LE CALVE, VASSILIEF, etc...). Nous avons déjà mentionné l'abattement, la somnolence, parfois la torpeur profonde qui accompagnent souvent la céphalée prémonitoire d'accidents nerveux plus ou moins graves. Plus rarement, au contraire, on note au moment des attaques œdémateuses de l'excitation psychique, du délire, des convulsions.

II. — TROUBLES MÉDULLAIRES

Les accidents nerveux de l'œdème de Quincke et des états d'hypersensibilité voisins se traduisent donc presque toujours par des symptômes cérébraux. L'atteinte médullaire ne semble pas démontrée. Les observations de TROUSSEAU manquent, à cet égard, des précisions nécessaires. « J'ai connu, dit-il, une femme de vingt ans qui, pendant la période d'invasion d'une fièvre urticarienne, avait été prise d'accidents nerveux de la plus grande gravité. Elle a été frappée d'une profonde stupeur, paralysée des extrémités inférieures, frappée d'anesthésie ». Et il ajoute : « Dans quelques circons-

tances, après que l'éruption est entièrement dissipée, des phénomènes nerveux, de l'anesthésie, de l'amyotrophie, particulièrement dans les extrémités inférieures, persistent pendant un temps plus ou moins long ».

Cependant, dans une observation de CAMPBELL et ALLISSON, où l'on voit une polynévrite sévère à forme pseudo-tabétique associée à des poussées urticariennes, la participation médullaire est probable. Les auteurs ne signalent pas de douleur à la pression des masses musculaires ou des troncs nerveux. Il n'y a ni atrophie musculaire, ni réaction de dégénérescence ; par contre, on observe des contractions fibrillaires :

Un menuisier de 21 ans, frère d'un asthmatique, se plaignait depuis quelques semaines de crises d'urticaire peu intenses, mais presque subintrantes. Il commence peu à peu à éprouver un engourdissement et une diminution de la force aux mains et aux pieds. Un mois environ plus tard, on constate une diminution globale de la force musculaire aux quatre membres, un signe de Romberg, des secousses fibrillaires dans la cuisse gauche, une abolition de tous les réflexes tendineux. Il y a de gros troubles de la sensibilité profonde, une hypoesthésie à la piqure. Pas de réaction de dégénérescence à l'examen électrique. Il n'apparaît aucune atrophie musculaire.

En trois mois, les troubles moteurs et sensitifs régressent, les réflexes rotuliens réapparaissent faiblement. Dix mois après le début des accidents nerveux, le malade peut reprendre son travail. Les réflexes achilléens sont toujours abolis. L'éruption cutanée, presque toujours présente au début, est devenue peu à peu moins fréquente et a fini par disparaître.

III. — TROUBLES NERVEUX PÉRIPHÉRIQUES

Les nerfs périphériques peuvent exceptionnellement être atteints. Mais les observations en sont du plus haut intérêt pathogénique. Car le tableau clinique peut re-

produire exactement celui des paralysies post-sérothérapiques.

Le cas d'ANDRÉ-THOMAS est calqué sur les classiques paralysies amyotrophiques dissociées du plexus brachial, type supérieur :

Une femme est prise brusquement, alors qu'elle se coiffait, de douleurs extrêmement vives dans le moignon de l'épaule droite ; très rapidement, elle est incapable de lever le bras. Il faut plusieurs mois pour que les douleurs s'amendent et que la paralysie régresse. On constate alors une paralysie amyotrophique dissociée du plexus brachial. Il existe, à la face externe du moignon de l'épaule, une petite zone anesthésique où le réflexe pilo-moteur est aboli.

On ne trouve, dans les antécédents immédiats, aucun facteur étiologique toxique ou infectieux. Par contre, la malade raconte qu'elle a souffert à plusieurs reprises de poussées urticariennes. De plus, une névralgie très pénible et très tenace, survenue quelques années auparavant, semble bien avoir été de même nature que les troubles nerveux récents.

MILIAN relate le cas d'une femme de 62 ans qui fit une poussée urticarienne en même temps qu'une furonculose. « Il est intéressant de noter, écrit-il, que chez cette femme qui n'avait jamais eu d'injection de sérum animal dans un but thérapeutique, ni de près, ni de loin, il se produisit, en même temps que son urticaire, une double paralysie du circonflexe, exactement identique à celles qu'on observe à la suite des injections antitétaniques ».

La malade d'ALAJOUANINE, THIUREL et BOUDIN présente le type habituel, stéréotypé, des paralysies post-sérothérapiques :

Une modiste âgée de 39 ans est réveillée une nuit par des démangeaisons généralisées, et constate de grandes plaques d'urticaire sur le tronc et les membres inférieurs. Le lendemain, l'éruption se généralise et s'accompagne d'œdème ne laissant aucun espace libre; la langue, les cordes vocales sont également atteintes.

Pendant 48 heures, l'intolérance gastrique est complète. Le troisième jour, tout rentre dans l'ordre.

Mais le lendemain, elle ressent de très vives douleurs dans l'épaule et le bras droits. L'impotence du membre est presque complète. Par la suite, l'impotence se limite aux mouvements de l'épaule, où elle ne s'atténue que fort peu. On constate alors une paralysie amyotrophique des muscles de l'épaule droite, du trapèze, des sus- et sous-épineux, et surtout du grand dentelé. Les réflexes tendineux sont normaux, la sensibilité objective est respectée. La pression des masses musculaires et du plexus brachial n'est pas douloureuse. L'examen électrique montre une diminution de l'excitabilité électrique du grand dentelé et des fibres de la région sus-épineuse.

Ajoutons encore le cas de R. GARCIN, où une urticaire spontanée est suivie d'une paralysie du grand dentelé.

Enfin, c'est une paralysie amyotrophique dissociée du plexus brachial, type inférieur, que rapporte W. MACKAY :

Un homme de 21 ans, conducteur d'autobus, est pris brusquement, une nuit, de dyspnée asthmatiforme. Quelques semaines plus tard, il commence à être atteint de crises subintrantes d'éruptions urticariennes ou d'œdème aigu circonscrit. En pleine poussée œdémateuse et urticarienne, il éprouve une impotence fonctionnelle des derniers doigts de la main gauche et du poignet. On constate une paralysie des extenseurs du poignet et des doigts, du long supinateur et des interosseux. La sensibilité cutanée est diminuée, à la main, dans le territoire du cubital. Les réflexes du biceps et du triceps sont diminués. L'amyotrophie est rapide. Les réactions électriques des muscles hypothénars et des interosseux sont altérées. Trois mois et demi plus tard, les troubles moteurs sensitifs et réflexes ont beaucoup régressé, mais l'amyotrophie persiste. Aucun traitement n'est parvenu à faire disparaître l'œdème récidivant.

Tous les auteurs qui ont observé de telles névrites périphériques sont frappés de leur ressemblance avec les paralysies post-sérothérapiques. Et comme aucune cause toxique ne peut vraiment être incriminée, ils n'hésitent pas à considérer le trouble nerveux comme

une complication *mécanique* de l'urticaire ou de l'œdème de Quincke, « les troubles sympathiques vasomoteurs déterminant de la stase, de l'œdème, des hémorragies capillaires au niveau du tissu nerveux comme au niveau de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané » (ALAJOUANINE).

IV. — TROUBLES SENSORIELS

Nous n'avons fait, jusqu'ici, que signaler les troubles sensoriels. Ils méritent d'être étudiés à part. En effet, non seulement les TROUBLES OCULAIRES sont parmi les manifestations nerveuses les moins rares de la maladie de Quincke, mais ils permettent, grâce à l'ophtalmoscope, d'avoir une vision directe et tangible des lésions.

Le début des troubles oculaires est rapide. L'acuité visuelle baisse rapidement, à tel point que la cécité peut être complète en quelques heures. Mais l'atteinte d'un seul œil semble être la règle. C'est l'œil droit qui est frappé dans les cas de HANDWERCK, de STERLING. Dans celui de Nathalie ZAND, l'atteinte est bilatérale, mais prédominante à droite. Dans chaque cas, on observe de *l'œdème de la papille*. Rapidement, les troubles fonctionnels et objectifs disparaissent complètement.

Il est intéressant de remarquer, comme le fait N. ZAND, qu'il semble bien s'agir d'un gonflement du nerf optique lui-même. L'unilatéralité des lésions s'oppose à la conception qui ferait de l'œdème papillaire la conséquence d'une hypertension du liquide céphalo-rachidien ou d'un trouble circulatoire intra-cranien. D'ailleurs, il est à noter que, dans ces cas d'œdème de Quincke accompagné de troubles visuels, les auteurs

ne mentionnent pas de troubles cérébraux concomitants. N. ZAND signale expressément l'absence de céphalée et de vomissements.

Une observation de KENNEDY, dont nous avons déjà parlé à propos des accidents hémiplégiques, relate des troubles oculaires tout différents :

Au cours d'une attaque œdémateuse, le sujet commence à devenir somnolent, à éprouver une sourde céphalée et à remarquer subitement que les lumières semblent comme embrumées et vues à travers un prisme. En peu d'heures, il s'aperçoit qu'il ne voit plus de l'œil droit. Ce globe est très sensible, ainsi que la région péri-orbitaire. En six semaines environ, la vision redevient normale. Par la suite, une ou deux attaques analogues surviennent chaque année, frappant tantôt l'œil droit, tantôt l'œil gauche, tantôt les deux simultanément ou à quelques jours d'intervalle.

On put observer que *la chute de l'acuité visuelle était causée par des opacités du corps vitré*. En même temps que la baisse de la vue et que la paresse pupillaire à la lumière s'accroissaient, on voyait à l'ophtalmoscope apparaître dans le vitré un léger brouillard, comme des flocons de fumée légère. Rapidement, le trouble du vitré augmentait, et l'on avait peine à entrevoir les vaisseaux du fond de l'œil, comme à travers des bouffées de fumée épaisse et opaque se soulevant et se déplaçant lors des mouvements du globe. Enfin, le fond d'œil devenait invisible. Le réflexe photomoteur ne pouvait alors être obtenu ; en même temps, on notait une pupille à contours irréguliers. Peu à peu, en une quinzaine de jours, ou plus souvent en un à deux mois, on voyait la vision reparaître, en même temps que les opacités du vitré se résorbaient peu à peu. Au cours d'une crise, le disque papillaire sembla flou à la périphérie ; mais il ne s'agissait là que d'une apparence : et lorsque le nuage interposé dans le vitré eut totalement disparu, la papille apparut à nouveau, à bords nets.

KENNEDY observa toujours la rétrocession complète des troubles oculaires, aussi bien fonctionnels qu'objectifs. Mais ayant vu ce malade six mois plus tard, STRECKER put compléter l'observation : la cécité, pratiquement complète, était devenue définitive.

Quant aux TROUBLES AUDITIFS, ils peuvent également exister. Mais le cas de ce même malade de KENNEDY nous paraît unique. Les troubles visuels s'accompagnaient d'une surdité bilatérale, d'abord transitoire au cours des poussées œdémateuses ; à la suite d'une nouvelle attaque, la surdité devient définitive.

Plus fréquents semblent être les cas de vertiges de Ménière accompagnant des crises d'œdème de Quincke.

V. — RÉACTIONS MÉNINGÉES

Enfin, les méninges peuvent être atteintes pour leur propre compte. J. CATHALA vit en effet un enfant de 10 ans, atteint d'œdème de Quincke, faire une *hémorragie méningée*.

CONCLUSIONS

Telles sont les différentes manifestations nerveuses et méningées de la maladie de Quincke, de l'urticaire et des états d'hypersensibilité voisins.

Cette étude éclaire-t-elle parfaitement les *rapports entre les accidents nerveux et les réactions d'hypersensibilité* ? Nous montre-t-elle *tous les aspects* que peuvent revêtir les accidents nerveux d'hypersensibilité ? C'est ce que nous allons envisager.

Il existe, dans la maladie de Quincke, un tel parallélisme clinique entre les accidents nerveux et les œdèmes superficiels, que l'on ne saurait envisager l'intervention de deux mécanismes pathogéniques différents. C'est, de toute évidence, le même processus qui détermine les manifestations sous-cutanées et cutanées d'une part, et les manifestations nerveuses, d'autre part.

On peut même, en restant strictement dans le domaine des faits, affirmer que c'est également *une réaction œdémateuse* qui est la cause de certains de ces accidents nerveux : la démonstration est faite pour les troubles visuels, où l'œdème de la terminaison du nerf optique est directement visible à l'ophtalmoscope. On peut donc admettre, avec une quasi certitude, qu'il existe un œdème cérébral localisé ou un œdème méningé dans la plupart des autres cas, en particulier

quand on constate des convulsions, des paralysies transitoires, ou une hypertension brusque et considérable du liquide céphalo-rachidien.

La constitution brusque d'un œdème cérébral, d'un œdème méningé ou d'une hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien ne saurait étonner. Si l'existence d'un tel œdème et l'appréciation de son importance sont des notions relativement nouvelles en neurologie — où elles n'étaient guère envisagées, jadis, qu'au cours des néphrites et des cardiopathies, — il faut en tenir compte aujourd'hui au cours des complications intra-craniennes des otites, des abcès du cerveau, des tumeurs et des hémorragies cérébrales, des encéphalites, etc... Les neuro-chirurgiens les connaissent bien. Il suffit d'avoir vu une fois, au cours d'une intervention sur l'encéphale, des circonvolutions doubler presque de volume, pour se rendre compte de l'aptitude du cerveau à faire de l'œdème ; un mécanisme nerveux réflexe est probablement en cause. Rappelons également l'importance et la gravité que peut revêtir l'œdème cortico-méningé dans certains traumatismes crâniens, même fermés. Nous nous permettons, à cet égard, de citer le cas schématique que nous avons observé, et que nous avons publié à la Société de Neurologie avec PUECH, KREBS et THIEFFRY. Une enfant de dix-huit mois tombe sur la tête de la hauteur d'une table. Après un intervalle libre de trois heures s'installe un tableau de compression progressive de l'hémisphère droit, avec mydriase unilatérale, hémiplegie gauche et coma. L'intervention montre l'absence de fracture, l'absence d'hémorragie, mais un œdème considérable des circonvolutions et des méninges molles. A l'incision de l'arachnoïde, du liquide s'écoule en abondance. L'enfant revient à elle aussitôt, la paralysie disparaît. Guérison complète.

La maladie de Quincke est donc capable de provoquer un œdème aigu cérébro-méningé, un œdème du nerf optique, une exsudation dans le corps vitré de l'œil. Laissons de côté, pour le moment, l'atteinte des nerfs périphériques : nous en reparlerons à propos des paralysies post-sérothérapiques.

Reste à expliquer l'existence, rare mais possible, de *séquelles* : hémiplégie définitive, cécité, surdité durables.

Tantôt c'est du premier coup, dès son apparition, que les troubles nerveux s'installent définitivement. Dans ce cas, on pourrait envisager l'intervention d'un processus particulièrement aigu, dépassant le stade d'œdème, aboutissant à l'hémorragie. C'est le cas de l'hémorragie méningée, cité plus haut ; c'est probablement aussi ce mécanisme qu'il faut invoquer dans les paralysies des nerfs périphériques. Mais en ce qui concerne les accidents cérébraux, il nous semble qu'il faut plutôt envisager la paralysie définitive comme résultant : soit d'une durée anormalement prolongée de l'œdème cérébral, finissant pas amener, par compression vasculaire, un foyer de ramollissement (ischémie ou congestion veino-capillaire) ; soit d'un déficit circulatoire organique antérieur (athérome, par exemple) aggravé brusquement par la poussée œdémateuse surajoutée.

Dans d'autres cas, c'est à la suite de plusieurs poussées récidivantes que les mêmes accidents nerveux deviennent plus durables, plus tenaces ; au cours d'une nouvelle crise d'œdème, ils s'installent définitivement. Le problème est ici différent. Quand on sait la sensibilité de la cellule nerveuse aux troubles circulatoires,

sa fragilité devant l'anoxémie, on ne saurait s'étonner qu'elle finisse, à la longue, par souffrir dangereusement de l'œdème qui l'environne. C'est justement l'œil qui pâtit le plus fréquemment, dans ces conditions : tellement est grande la fragilité du nerf optique et de la rétine, aussi bien que celle du corps vitré, qui se désorganise si facilement lors des atteintes inflammatoires

Les manifestations nerveuses de la maladie de Quincke représentent donc parfois un exemple démonstratif, incontestable, du retentissement nerveux de phénomènes de choc.

Dans certains cas, l'intolérance vis-à-vis de telle ou telle substance est prouvée par les tests cliniques, biologiques, et par l'épreuve thérapeutique. Dans d'autres cas, une hypersensibilité spécifique ne peut être démontrée, et les phénomènes de choc ne sont pas si manifestes que dans l'urticaire. Mais qu'importe. On ne saurait séparer, comme le fait CASSIRER, un œdème de Quincke anaphylactique d'un œdème de Quincke névropathique. Dans les deux cas, il s'agit d'une réaction strictement individuelle. Et l'on pourrait établir une gradation insensible entre les cas où, le facteur déclenchant ne pouvant être mis en évidence, c'est le déséquilibre endocrino-neuro-végétatif qui est au premier plan, et ceux où le « réactogène » est manifeste, et éclipse le rôle de la prédisposition morbide.

Est-ce à dire que nous pouvons considérer l'œdème de Quincke comme capable de reproduire toutes les modalités réactionnelles — et, en particulier, toutes les manifestations nerveuses — des états de choc ? Il

semble bien, au contraire, que la *maladie de Quinke* et les états d'hypersensibilité voisins réalisent surtout un aspect réactionnel, celui caractérisé presque exclusivement par l'œdème. D'autres types réactionnels sont possibles, plus intenses souvent, ou tout au moins plus durables. Les accidents nerveux consécutifs à la sérothérapie et à la vaccinothérapie vont nous donner le moyen de les étudier.

CHAPITRE III

LES MANIFESTATIONS NERVEUSES DE LA MALADIE SÉRIQUE

Parmi les localisations si diverses et les aspects si polymorphes de la maladie du sérum, les manifestations nerveuses ne tiennent qu'un rang modeste. Elles sont presque inconnues chez l'enfant, si l'on met à part les douleurs, qui font partie du tableau habituel de la maladie, et les convulsions, que l'on observe parfois au cours des réactions générales hyperthermiques. Chez l'adulte, elles sont peu fréquentes, mais d'un grand intérêt. Tout d'abord, s'opposant à la bénignité quasi constante des complications tardives de la sérothérapie, elles peuvent comporter un pronostic d'une réelle gravité : des séquelles sont à craindre, souvent prolongées, mais, il est vrai, presque toujours régressives. De plus, leur pathogénie, restée longtemps obscure en raison de l'absence de vérifications anatomiques et de l'impuissance à les reproduire expérimentalement, ne nous semble plus mystérieuse : les complications nerveuses ne sont qu'une manifestation rare de la maladie sérique, et elles relèvent du même processus que celui qui est à l'origine des manifestations com-

munes cutanéomuqueuses, articulaires, ou ganglionnaires.

I. — PARALYSIES CLASSIQUES

Après avoir été signalés dès 1897 par ENGELMAN, puis par GRUMBERGER, GANGOLPHE et GARDÈRE, THAON, CAUCHOIS, les cas de paralysies survenant à la suite d'injections sériques furent étudiés avec soin par de nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons ETIENNE, WEILL-HALLÉ, MARCHAL, SICARD, SÉZARY. En 1918, J. LIERMITTE, dans des travaux restés classiques, en fait une étude remarquable sous le nom de *paralysies amyotrophiques post-sérothérapiques*.

Ce qui frappe alors, c'est l'allure presque identique, en quelque sorte stéréotypée, que ces paralysies affectent chez tous les malades. Il s'agit de paralysies dissociées du plexus brachial supérieur, avec amyotrophie intense et rapide, sans modifications objectives de la sensibilité ; elles s'accompagnent de troubles profonds des réactions électriques. Le tableau clinique est maintenant parfaitement connu ; nous n'insisterons donc pas sur lui. Ajoutons seulement qu'il semblait impliquer sans conteste une atteinte radiculaire, et que son *origine toxique* pouvait être sérieusement envisagée.

II. — PARALYSIES ATYPIQUES

Peu à peu, de nouvelles observations cliniques se sont accumulées. Tout en confirmant la description précédente qui représente le schéma le plus habituel, on a décrit des formes localisées aux membres inférieurs (ETIENNE et BÉNECH) ; des formes purement sensitives (ENGELMANN, SÉZARY et DESSAINT) ou à prédomi-

nance sensitive ; enfin, des formes où la signature radiculaire est beaucoup moins nette que dans la description de LHERMITTE ; soit qu'il s'agisse de troubles en apparence tronculaires (SICARD et CANTALOUBE ; BOURRAT ; LABBÉ, BOULIN, AZERAD et SOULIÉ ; EUZIÈRE, VIALLEFONT et LAFON ; BOISSEAU et DELMAS), soit qu'il existe une diffusion des lésions d'allure polynévritique ou myélitique (SAINTON, DESCOUTS et LE CLERC ; SOUQUES, LAFOURCADE et TERRIS ; ANDRÉ-THOMAS).

Dès lors, à mesure que s'effaçait l'allure stéréotypée et caractéristique de ces paralysies — allure si particulière qu'on était tenté d'invoquer un processus toxique spécifique, — leur pathogénie devenait plus intelligible et tendait à s'intégrer dans le cadre des autres manifestations post-sérothérapiques. SÉZARY et DES-SAINT se demandent s'il ne s'agirait pas d'un *œdème du tissu interfasciculaire des nerfs*, hypothèse la plus séduisante pour expliquer les traits spéciaux des troubles sensitifs de leur malade, leur coïncidence avec une poussée d'œdème du derme. SICARD, DE GENNES et COSTES développent l'idée d'une véritable névrite urticaire ; ils croient à un étranglement des racines dans les trous de conjugaison, et donnent des raisons anatomiques de la fréquence de l'atteinte du plexus brachial. Par le même mécanisme, le nerf radial pourrait être atteint dans la gouttière de torsion.

Mais cette conception en quelque sorte mécanique, où la congestion porterait sur le tissu cellulo-conjonctif sans léser directement les éléments nerveux, doit être étendue. Anatomiquement, nous verrons qu'à côté de l'œdème, il faut faire une place importante aux hémorragies capillaires. Cliniquement, les manifestations nerveuses de la maladie du sérum sont bien autrement variées que les classiques paralysies dissociées du plexus brachial : des localisations médullaires et encéphaliques sont possibles.

III. — ATTEINTES MÉDULLAIRES ET ENCÉPHALIQUES

Ces atteintes encéphalo-médullaires post-sérothérapiques sont souvent graves ; elles peuvent entraîner la mort ou laisser des séquelles durables. Certes, elles sont des plus rares. Mais elles ont un intérêt pathogénique incontestable qu'ont bien saisi H. ROGER et J. PAILLAS, dans une étude récente et documentée qu'ils consacrent à ce sujet.

Il est curieux de constater — sans pouvoir expliquer le fait d'une façon satisfaisante — que l'atteinte du neurone périphérique, surtout au niveau des racines, est ici la règle ; l'atteinte du neurone central est l'exception. C'est exactement le contraire au cours de la maladie de Quincke, où l'atteinte nerveuse périphérique est, nous l'avons vu, très rare. Peut-être faut-il voir dans la localisation si couramment prédominante à la face de l'œdème de Quincke une raison de la fréquence des accidents céphaliques ? Et, d'une façon encore plus hypothétique, peut-être faut-il envisager, en fait d'accidents nerveux post-sérothérapiques, une fragilisation légère des nerfs par le complexe toxine-antitoxine ?

Nous étudierons successivement les troubles médullaires et le syndrome de Landry, les troubles encéphaliques et l'atteinte méningée.

I. — TROUBLES MÉDULLAIRES

Nous n'insisterons pas sur les symptômes qui, tels les secousses fibrillaires, font penser, au cours des formes classiques, à une *participation médullaire*. Il est d'ailleurs bien souvent presque impossible de dire si

telle atteinte motrice doit être rapportée à une polynévrite ou à une poliomyélite antérieure. D'autres cas (BABONNEIX, BOURRAT) réalisent une allure tabétique qui fait vraiment penser à une atteinte des cordons postérieurs, surtout quand il existe des troubles sphinctériens.

Mais envisageons les cas où la *myélite* est indubitable. Elle est prouvée dans les observations de L. VAN BOGAERT, d'ETIENNE, de C. GAUTIER et SAIDMANN, par l'existence d'un signe de Babinski. Mais tout de suite, nous voyons le polymorphisme des aspects cliniques, qui sont tels qu'il faudrait rapporter chaque observation en particulier. Nous sommes loin des formes stéréotypées de LHERMITTE. Ici, en effet, c'est une paralysie flasque avec troubles sphinctériens, guérissant en moins d'une semaine, quand les manifestations cutanées et articulaires prennent au contraire tout leur développement (VAN BOGAERT). Là, l'atteinte polynévritique est prédominante, mais il y a un signe de Babinski (ETIENNE). D'autres fois, les lésions nerveuses sont encore plus diffuses, et l'on trouve associés des troubles névritiques, myélitiques et oculo-moteurs (C. GAUTIER et SAIDMANN).

II. — SYNDROME DE LANDRY

La diffusion en hauteur des lésions est parfois très grande, et peut se traduire par une quadriplégie. Tantôt celle-ci s'installe d'emblée, comme dans la maladie de Heine-Médin (cas de BOUYSET et CADE), tantôt la paralysie suit une marche ascendante réalisant un syndrome de Landry. Il n'est pas toujours possible de dire s'il s'agit d'une atteinte des nerfs périphériques ou de la moelle. Il est probable que l'atteinte nerveuse est diffuse, frappant à la fois divers territoires ; on trouve,

en effet, dans plusieurs observations, des douleurs à la pression des masses musculaires, un signe de Lasègue, une atteinte des nerfs craniens, ainsi que des altérations discrètes du liquide céphalo-rachidien.

Le syndrome débute à la date habituelle des paralysies, entre le 10^e et le 15^e jour après l'injection sérique. Les troubles sensitifs et moteurs des membres inférieurs s'accroissent rapidement, en même temps que les membres supérieurs se prennent à leur tour. L'atteinte bulbaire emporte le malade au bout de trois jours dans le cas de MORICHAU-BEAUCHANT et FAGART, en cinq jours dans l'observation de PAILLAS, en trois semaines dans celle de ROGER, POURSIDES et RECORDIER. Seul, le malade de LEROND, moins profondément paralysé, guérit lentement. Mais notons qu'il garda comme séquelle l'abolition d'un réflexe achilléen et une paralysie faciale : nouvel exemple de lésions nerveuses définitives provoquées par un processus de choc.

Enfin, le cas de BOURGUIGNON concerne un enfant de 8 ans qui fut atteint d'une paralysie généralisée avec signes médullaires et bulbaires des plus graves, réalisant un tableau d'encéphalo-myélite disséminée. Il guérit cependant, mais les paralysies ne régressèrent que très lentement. Deux ans et demi plus tard, les paralysies des membres supérieurs entraînaient encore une impotence fonctionnelle importante.

III. — TROUBLES CÉRÉBRAUX

Les *manifestations cérébrales isolées* de la maladie sérique sont bien plus rares que les troubles résultant d'une atteinte radiculo-médullaire. Et alors que ces dernières se relient par une chaîne ininterrompue avec les paralysies post-sérothérapiques les plus classiques,

les manifestations cérébrales, du fait même qu'elles sont isolées, méritent d'être discutées. Il semble en effet que, contrairement à ce qu'on observe au cours de la maladie de Quincke, la réaction sérique ne provoque pas volontiers de signes d'irritation corticale, de convulsions.

Voici, cependant, une observation exceptionnelle de F. KENNEDY, qui semble calquée sur certaines descriptions de maladie de Quincke :

Un enfant de 11 ans reçoit du sérum antiscarlatineux à titre prophylactique. Quatre jours plus tard, la température est élevée, l'enfant est couvert d'urticaire ; de violents maux de tête provoquent des cris. Il y a un signe de Kernig très net.

Au troisième jour de la maladie sérique, alors que persistent la céphalée et les signes méningés, il se produit une hémiplegie droite incomplète avec jargonophasie, alexie et hémiamopsie homonyme. On constate un œdème très important des deux papilles. On porte alors un bon pronostic, car on pense qu'un œdème méningé, similaire de celui de la rétine et de la peau, est en cause. Le liquide céphalo-rachidien est très hypertendu et contient 14 lymphocytes.

La régression des troubles est graduelle, en dix jours, après l'emploi d'atropine, d'adrénaline, et de glucose intra-veineux.

Mais dans la plupart des cas, il ne semble pas que la réaction sérique soit *directement* la cause des troubles cérébraux. Le choc sérique semble avoir seulement extériorisé une lésion vasculaire latente. On peut presque toujours, dans les observations, relever un point de moindre résistance locale. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette interprétation à propos d'accidents analogues post-vaccinothérapiques.

Tels sont les deux cas d'hémiplegie rapportés par MORICHAU-BEAUCHANT :

Le premier a trait à un sujet de 40 ans qui, au huitième jour d'une injection de sérum antitétanique, fait des accidents sériques violents. Brutalement, il est frappé d'une hémiplegie complète,

en même temps que l'on constate de gros troubles cardiaques (tachy-arythmie, affaiblissement des bruits). La mort survient au quatrième jour, du fait des accidents cardiaques.

La seconde observation relate l'histoire d'un homme de 60 ans qui, au cinquième jour d'une réinjection de sérum antitétanique purifié, présente une éruption urticarienne généralisée. Dans la nuit s'installe une hémiplegie gauche. L'examen révèle, en outre, une embolie probable de l'artère humérale droite.

Chez ces deux malades, les troubles cardio-vasculaires sont probablement responsables de l'hémiplegie.

On trouve une cause prédisposante importante aux accidents cérébraux dans les cas de TZANCK, de H. ROGER, de PAGNIEZ.

TZANCK, SCHIFF et Mlle ABADI rapportent un cas d'hémiplegie droite complète avec aphasie apparue au cours d'accidents sériques consécutifs à deux injections de sérum antitétanique. Il s'agit d'un homme de 52 ans, syphilitique ancien, présentant déjà auparavant des signes discrets d'atteinte du névraxe.

Le cas de H. ROGER, M. RECORDIER et J. PAILLAS a trait à un enfant de 8 ans qui, au cours d'accidents sériques urticariens (sérum antistreptococcique de Vincent), fait un brusque coma dont il sort avec une hémiplegie gauche. Mais il faut noter que l'enfant avait, depuis l'âge de 14 mois, des crises convulsives presque toujours localisées à gauche.

Chez le malade de P. PAGNIEZ et LEROND, des crises d'épilepsies bravais-jacksoniennes, apparues à l'occasion d'accidents sériques, viennent révéler une tumeur cérébrale jusque-là latente.

Ainsi, on découvre presque toujours, chez ces malades atteints d'accidents cérébraux brutaux, dont l'origine vasculaire paraît certaine, une *tare antérieure*, un *point d'appel local*. Le malade de CHARLEUX semble faire exception, et l'on ne trouve aucun facteur prédisposant.

Nous devons enfin mentionner ici l'intéressante observation où, après une sérothérapie antitétanique, E. de MASSARY et Y. MEVEL voient évoluer successivement

des troubles parétiques, une encéphalite léthargique et enfin une sclérose en plaques. Nous ne pouvons actuellement qu'adopter l'attitude prudente des auteurs dans l'interprétation de ce cas unique.

Après avoir décrit les troubles moteurs résultant d'une atteinte encéphalique, nous n'insisterons pas sur les *troubles psychiques* post-sérothérapiques. Contemporains des accidents précoces, ils font partie intégrante du tableau du choc immédiat ; ils s'effacent en même temps que lui. Tardifs, ils accompagnent souvent les réactions sériques violentes et hyperthermiques. Rappelons que dans notre observation II, le malade se plaignait d'une baisse de la mémoire ; parfois, il avait l'impression « que ses idées s'en allaient ». Mais toujours ces troubles survenaient au maximum des crises céphalalgiques. Et dans les cas de CARRAT et ROQUIGNY (sujet hérédico-alcoolique), de TZANCK et Mlle ABADI (enfant atteint de tétanos généralisé), de TZANCK et WEISMANN-NETTER (septicémie puerpérale grave avec poly-névrite), il ne nous paraît pas démontré que les troubles psychiques résultent de l'influence exclusive de la réaction sérique.

IV. — ATTEINTES DES NERFS CRANIENS

Nous n'avons pas encore parlé des paralysies des nerfs craniens. Il est parfois difficile de savoir s'il s'agit d'une atteinte du tronc nerveux ou d'une lésion encéphalique. Les deux éventualités semblent possibles.

En faveur de l'atteinte encéphalique plaident, d'une part, la topographie des troubles observés, et d'autre part (nous l'avons signalé dans les observations de BOURGUIGNON et de C. GAUTIER) l'association à ces paralysies de troubles certainement médullaires ou encé-

phaliques. II. ROGER fait remarquer que seule une lésion nucléaire paraît susceptible d'expliquer le cas qu'il a observé avec PRÉVOT et WAHL, où une hémiparésie pharyngée était associée à une paralysie du voile du palais.

L'ATTEINTE OCULAIRE, dont nous avons vu la relative fréquence au cours de l'œdème de Quincke, est ici fort rare. Aussi rapporterons-nous les seuls cas de MASON et de BOURRAT :

Le malade de MASON, un jeune homme de 25 ans, avait reçu 500 cc. de sérum antipneumococcique intraveineux pour une pneumonie lobaire. Deux jours après la chute thermique, une violente réaction sérique apparaît, avec urticaire généralisée, œdème de la face et des paupières, fièvre pendant 15 jours. Les troubles visuels font pratiquer un examen ophtalmoscopique qui montre, des deux côtés, un œdème papillaire et rétinien important, des veines considérablement distendues, avec quelques hémorragies. Le liquide céphalo-rachidien est clair, hypertendu, hyperalbumineux, et contient 15 lymphocytes ; benjoin colloïdal 5444321000. La guérison est rapide.

Deux autres cas du même auteur sont contestables ; les observations sont imprécises.

L'observation de BOURRAT a trait à une jeune fille de 22 ans. Des accidents sériques habituels, mais accompagnés d'une violente céphalée, sont consécutifs à une injection préventive de sérum antitétanique. Le quinzième jour, la malade se plaint de douleurs profondes dans l'orbite droite et d'amblyopie de ce côté. Il existe un scotome central ; la papille est rouge, saillante, avec une légère stase veineuse. On ne décèle aucune cause locale ou générale autre que la réaction sérique. Guérison en une douzaine de jours.

Rappelons également notre malade de l'observation II, atteint d'amblyopie définitive par lésion maculaire, à la suite d'un choc sérique immédiat.

Enfin, voici une observation inédite, que le Docteur

OFFRET a bien voulu nous communiquer. Nous l'en remercions vivement. Elle est doublement intéressante : d'abord parce que ce cas d'*iritis sérique* nous paraît unique ; ensuite parce que cet accident est survenu après une injection d'anthéma, fait exceptionnel :

Le 15 juin 1936, le Docteur OFFRET est appelé auprès d'une dame qui se plaint, depuis la veille, de douleurs intraoculaires et péri-orbitaires extrêmement vives. Il y a une photophobie intense. Les paupières sont légèrement tuméfiées, un peu érythémateuses. Les conjonctives sont légèrement chémotiques, larmoyantes. Injection péri-kératique discrète. Les surfaces iriennes ne permettent pas de reconnaître de lésions appréciables. Mais les pupilles sont en myosis extrême.

On apprend alors que, quatre jours auparavant, la malade avait souffert de démangeaisons très pénibles, d'arthralgies disséminées. Il existait une éruption urticarienne généralisée, particulièrement apparente à la face. Les paupières étaient très gonflées. La température était à 39°, accompagnée d'agitation. Il s'agissait, en réalité, d'une réaction sérique. A l'occasion d'une biopsie large d'une tumeur vélo-palatine pratiquée par le Professeur LEMAÎTRE, une hémorragie en nappe avait nécessité, 21 jours plus tôt, une injection d'anthéma et de « coagulène ».

Le 17 juin, malgré des instillations de cocaïne et d'homatropine, les signes fonctionnels sont toujours aussi intenses. Une réaction irienne apparaît. Les jours suivants, en même temps que les douleurs s'atténuent, les iris, dilatés par l'atropine, laissent voir de gros dépôts pigmentaires sur les cristalloïdes antérieures. L'acuité visuelle est d'environ 2/10.

Le 22 juin, l'amélioration est manifeste. Il ne persiste plus, le 6 juillet, qu'un semis de pigment brunâtre sur les cristalloïdes antérieures.

L'OREILLE INTERNE peut, exceptionnellement, être le siège d'une réaction sérique. Signalons à cet égard, la curieuse observation d'URBACH et WILDER, où une jeune fille, à la suite d'une sérothérapie antitétanique, présenta de l'urticaire, des vomissements et un syn-

drome de Ménière. Tous les troubles étaient exacerbés par l'ingestion de porc ou d'œufs, mais calmés par le lait.

Parmi les autres nerfs craniens, nous ne retiendrons comme démonstratifs que les cas d'atteinte de PNEUMOGASTRIQUE.

L'observation de LAVRAUD est la suivante :

Un homme reçoit une injection préventive de sérum antitétanique pour une plaie du pouce. Neuf jours après, au cours d'accidents sériques classiques, survient une extinction de voix complète. L'examen laryngoscopique montre une corde vocale gauche en position de relâchement complet. En deux mois, la guérison est totale. En l'absence de tout autre signe de compression, de toute syphilis nerveuse, il ne peut que s'agir d'une paralysie récurrentielle post-sérothérapique.

SCHAUWECKER (cité par PAILLAS) a rapporté un cas de *paralysie récurrentielle* très comparable au précédent. H. ROGER, avec PRÉVOT et WAHL d'une part, avec BRÉMONT d'autre part, en a observé deux autres cas.

Enfin, chez un enfant de six ans traité pour diphtérie bénigne, WEIL-HALLÉ et P.-P. LÉVY virent s'installer une *arythmie cardiaque* cinq jours après l'injection sérique et la veille d'une éruption urticarienne intense accompagnée d'arthralgies. Les auteurs pensent pouvoir éliminer complètement le rôle de l'intoxication diphtérique et concluent à une névrite de pneumogastrique d'origine sérique.

Dans un ordre de faits assez différent, plusieurs auteurs ont décrit de *graves accidents tardifs*, contemporains de la maladie sérique, caractérisés le plus souvent par un début brusque et parfois brutal, une tendance syncopale angoissante, des troubles cardiaques et par-

fois aussi respiratoires et digestifs. C'est, en somme, un tableau de collapsus. Sans reprendre ici la pathogénie de tels accidents dramatiques, il semble bien, dans les observations rapportées que l'origine bulbaire soit de beaucoup la plus satisfaisante. C'est d'ailleurs l'opinion de la plupart des auteurs qui ont observé de tels accidents.

Voici d'abord, résumées, quatre observations de Clovis VINCENT et Ch. RICHEL :

OBSERVATION I. — Un homme de 30 ans, dyspeptique avec intolérance alimentaire, ayant déjà reçu du sérum antitétanique 4 ans auparavant, reçoit une nouvelle injection sérique. Réaction locale immédiate. Au 9^e jour, brusque syncope, disparition de l'urticaire, état de choc extrêmement marqué. Les jours suivants, on note des vomissements, de la diarrhée, de l'albuminurie. Quelques jours plus tard apparaît une *paralysie du grand dentelé*.

OBSERVATION II. — La deuxième injection de sérum antitétanique est suivie d'un érythème immédiat. 15 jours plus tard, des accidents urticariens et œdémateux éclatent ; la fièvre atteint 40°. Pendant 5 mois, le sujet reste abattu ; presque à chaque repas, il refait une poussée urticarienne, *comme si le sérum l'avait sensibilisé à de multiples substances*.

Cinq ans plus tard, une nouvelle injection sérique déclenche des accidents urticariens et un œdème du larynx. Surtout, 31 jours plus tard, survient une *crise de tachycardie* angoissante qui tend à se renouveler à chaque tentative d'alimentation.

OBSERVATION III. — Une réinjection sérique provoque de l'urticaire, un *état lipothymique avec engourdissement des extrémités*.

OBSERVATION IV. — Une réinjection sérique déclenche une éruption urticarienne, des arthralgies, du priapisme. Il y a de la *tachycardie*, de violentes douleurs abdominales, du *melaena*. L'ingestion d'antipyrine provoque une nouvelle poussée urticarienne.

En somme, nous retiendrons surtout, de ces observations, l'importance des signes cardio-vasculaires, la possibilité de voir des paralysies succéder à des acci-

dents brutaux de choc, la répétition des accidents sous une influence non spécifique.

Dans le même ordre d'idée, c'est l'hypotension et la tachycardie qui sont les dominantes dans les observations de LIAN, de LAFFORGUE. Aussi, les auteurs envisagent-ils surtout une atteinte des surrénales. Par contre, dans le cas de A. RAYBAUD, publié par J. PAILLAS, l'atteinte bulbaire semble bien démontrée par la coexistence d'abolition des réflexes, de vomissements, de tachycardie et de syncope :

Une belle enfant de 3 ans 4 mois, sans antécédents notables, a été vaccinée contre la diphtérie à 18 mois et revaccinée un an après. Au début du mois de janvier, elle est atteinte de diphtérie pharyngée d'allure bénigne, contractée auprès de son frère, porteur d'un coryza diphtérique. En six jours, elle reçoit 85.000 unités de sérum purifié de l'Institut Pasteur, après désensibilisation d'après la méthode de Besredka.

Le surlendemain de la dernière injection, elle se lève en très bon état. A 10 heures du matin, elle est prise d'une syncope et elle rejette des vomissements noirs. Le pouls bat 120 fois par minute, alors que normalement il battait à 80 - 90.

De 10 heures à midi, l'enfant est en proie à trois nouvelles syncopes.

A midi, le pouls est à 160 ; à 15 heures, à 180. Il n'y a aucune élévation de température. On voit alors apparaître une urticaire géante qui couvre tout le corps. Tous les réflexes tendineux sont abolis ; il n'y a pas de Babinski.

Le soir même, un nouvel examen devait démontrer l'exagération des réflexes tendineux, toujours sans Babinski.

Dans le courant de la nuit, l'enfant rejette encore des vomissements noirs ; deux nouvelles syncopes surviennent. Le pouls se maintient à 160.

Le lendemain, le collapsus a disparu, il persiste seulement une asthénie considérable ; les réflexes sont normaux, le pouls se maintient à 120, chiffre qu'il devait garder pendant 10 jours encore.

Depuis, il n'y a eu aucun nouveau trouble.

V. — RÉACTIONS MÉNINGÉES

Nous n'envisagerons ici que les réactions indépendantes de toute injection de sérum *in situ*. Ces injections intrarachidiennes peuvent provoquer de violentes réactions, exceptionnellement même, une hémorragie méningée. Il s'agit alors de réaction locale, probablement assimilable au phénomène d'Arthus, et qui n'entre pas dans le cadre des manifestations nerveuses le choc sérique.

La ponction lombaire peut révéler des altérations insoupçonnées du liquide céphalo-rachidien. C'est ainsi que pour de LAVERGNE et ABEL, des modifications seraient constantes, non seulement en cas de troubles nerveux, mais même au cours de la maladie sérique classique. Ces auteurs ont, en effet, trouvé quelques anomalies, presque toujours légères, du liquide céphalo-rachidien, chez vingt enfants ou adultes examinés en pleine urticaire sérique. L'albuminose est normale. Mais l'hypercytose est constante, atteignant 5 à 28 éléments par millimètre cube. Ce sont des lymphocytes, parfois associés à quelques polynucléaires. Le taux du sucre serait très légèrement augmenté. Ces modifications du liquide évoluent parallèlement à l'éruption cutanée. C'est pourquoi de LAVERGNE pense que les perturbations du liquide céphalo-rachidien sont, au même titre que la réaction urticarienne, fonction du déséquilibre sympathique par l'intermédiaire duquel s'exteriorise le choc sérique.

Cliniquement, les réactions méningées sont peu fréquentes au cours des accidents nerveux de la sérothérapie. Peut-être sont-elles masquées par l'intensité des douleurs qui précèdent ordinairement les paralysies. Elles sont cependant parfois signalées, comme dans un

cas de LHERMITTE, CLIQUET et GAUTHIER, dans un autre de BOURGUIGNON, où un syndrome méningé contemporain de l'éruption urticarienne précéda de peu une grave atteinte nerveuse.

Aussi, la ponction lombaire est assez rarement pratiquée. Quand elle l'est, c'est presque toujours assez tard, à l'acmé ou au déclin des troubles nerveux. Même à ce moment, il est rare que le liquide céphalo-rachidien soit tout à fait normal. Sur vingt cas relevés par PAILLAS, six seulement ne montraient aucune réaction. Dans les quatorze autres, il existait une hypertension parfois considérable (80 au manomètre de Claude dans le cas de ROGER, POURSIDES et RECORDIER), ou une hyperalbuminose (0 gr. 78 dans le cas de GAUTIER et SAIDMANN), ou encore une hypercytose (12 lymphocytes dans un cas de VAN BOGAERT). Le plus souvent, l'hyperalbuminose prédomine, si bien que l'on a pu parler de dissociation albumino-cytologique discrète.

Mais il faut noter que le type clinique du trouble nerveux et sa gravité ne conditionnent nullement l'état des méninges. Il n'y a aucun parallélisme entre les deux ordres de phénomènes.

CONSIDÉRATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET CONCLUSIONS

Telles sont les différentes réactions que la maladie du sérum peut provoquer au niveau du système nerveux. Ici, comme pour l'œdème de Quincke, nous allons essayer d'analyser ces phénomènes nerveux pour comprendre leur valeur en tant que réactions d'hypersensibilité.

Tout d'abord, une idée d'UNITÉ DE MÉCANISME PATHOGÉNIQUE se dégage de la grande majorité des observations, pourtant si disparates si l'on ne considère que la variété des localisations. Comment, en effet, songer à attribuer une nature différente aux classiques paralysies dissociées du plexus brachial, aux cas de polynévrites étendues, aux atteintes radiculo-médullaires ou même encéphaliques ? Malgré la rareté indubitable de ces manifestations nerveuses, les cas publiés ont presque tous entre eux des parentés indéniables ; il existe comme des chaînons intermédiaires qui relient en quelques points les observations pourtant fort dissemblables. Réserve faite pour quelques cas, qui justement ne paraissent pas liés *directement* au processus sérique, on trouve presque toujours des caractères cliniques qui font dire, à coup sûr, qu'il s'agit de manifestations nerveuses de la maladie du sérum.

C'est d'abord la date d'apparition tardive des accidents, généralement 9 à 13 jours après l'injection de sérum, parfois plus précocement ou plus tardivement, suivant la date de la maladie sérique elle-même. C'est surtout le début des accidents nerveux en coïncidence avec

les accidents cutanés et les autres manifestations communes de la maladie sérique : arthralgies, adénopathies, fièvre, etc... Les cas où ces manifestations communes manquent sont exceptionnels. Mais il n'y a, évidemment, aucune raison pour que la maladie sérique ne puisse pas, dans quelques cas, se traduire uniquement par des manifestations nerveuses, de même que certaines de ses autres manifestations surviennent bien souvent à l'état isolé. Nous voyons aussi, dans l'installation rapide des troubles nerveux, dans l'importance habituelle de l'amyotrophie, dans l'intensité des troubles électriques, dans la lenteur de la régression des symptômes, des caractères communs très habituels. Ajoutons la fréquence avec laquelle le liquide céphalo-rachidien présente quelques altérations minimales, pourvu que l'on ait eu la précaution de ne pas attendre trop longtemps pour pratiquer la ponction lombaire.

Quel est le SUBSTRATUM ANATOMIQUE de ces troubles nerveux ? Nous ne pouvons répondre avec certitude. La clinique seule ne nous apporte pas d'arguments directs aussi démonstratifs qu'au cours de la maladie de Quincke. Mais certains rapprochements sont suggestifs. Ce sont, tout d'abord, les cas de polynévrite, de paralysie du circonflexe, que nous avons rapportés dans le chapitre précédent. Ils sont survenus en dehors de toute injection sérique, mais au cours d'œdème de Quincke, de poussée d'urticaire. Et pourtant, leur aspect clinique et leur évolution rappellent en tous points les accidents post-sérothérapiques.

C'est surtout, dans les deux cas — qu'il s'agisse de maladie de Quincke ou de maladie sérique —, la coexistence de troubles nerveux et de manifestations cutanées identiques.

On est en droit, en effet, de considérer que l'œdème de la maladie de Quincke ainsi que l'urticaire et les œdèmes de la maladie du sérum ont la même signification pathogénique. Tous deux traduisent une réaction d'hypersensibilité, hypersensibilité souvent difficile à préciser dans le premier cas, hypersensibilité spécifique au sérum hétérogène dans le second cas. Au niveau des téguments, les deux affections engendrent des lésions anatomiques identiques. Au niveau du système nerveux, les lésions ne peuvent être de *nature* dissemblables ; seules peuvent varier l'intensité et les modalités de la réaction.

Si, en effet, les manifestations nerveuses de la maladie de Quincke nous paraissent représenter un excellent exemple d'hypersensibilité nerveuse, les lésions — presque uniquement œdémateuses — observées en pareil cas ne représentent pas toutes les possibilités que les états de choc sont susceptibles de provoquer dans le tissu nerveux. La clinique seule nous montre des différences importantes entre les deux ordres de manifestations. Au cours de la maladie sérique, les troubles nerveux sont en général bien plus durables, bien plus tenaces, à tel point qu'ils laissent assez souvent des séquelles persistantes. Il ne peut s'agir seulement d'œdème, de « névrite urticarienne ». Une des caractéristiques de l'urticaire, c'est sa fugacité, sa mobilité. Rien de tel ici. Les paralysies, une fois installées, ont bien une nette tendance régressive ; mais la guérison demande souvent des semaines ou des mois.

A. LÉRI avait justement fait remarquer qu'il est peu vraisemblable qu'une lésion purement fluxionnaire et œdémateuse, essentiellement transitoire, puisse léser si profondément la substance nerveuse. Aussi J. CATHALA et R. GARCIN sont-ils amenés à penser que « le substratum anatomique de certaines paralysies post-sérothéra-

piques consiste en *multiples suffusions hémorragiques* dans les interstices des racines, des funicules, des troncs nerveux, dont le mécanisme est très voisin de celui de la névrite apoplectiforme ». Ils ne croient pas à une grosse lésion localisée — aucune localisation segmentaire unique n'est pleinement satisfaisante —, mais à de multiples lésions hémorragiques, discrètes mais disséminées, comme « éruptives ». LÉRI et ESCALIER, CROUZON et CHRISTOPHE avaient envisagé également la probabilité de petits foyers hémorragiques.

Cette hypothèse est encore confirmée par une observation d'ALAJOUANINE, THIUREL et MAURIC, où l'on voit survenir une polynévrite à début apoplectiforme, à l'acmé d'un purpura hémorragique. Ajoutons que nous avons suivi, dans le service de notre maître J. CATHALA, un homme atteint de grande hémophilo-hémogénie ; il nous a affirmé avoir été traité quelques années auparavant, dans un service de neurologie de Paris, pour des troubles nerveux importants qualifiés de sclérose en plaques, dont il ne restait plus rien lors de notre examen. Nous nous demandons si ce malade n'aurait pas fait de petites suffusions hémorragiques curables dans son tissu nerveux, de même qu'il avait du purpura et des hématuries.

Nous voyons donc que la clinique nous permet, à elle seule, de concevoir les manifestations nerveuses de la maladie du sérum comme la résultante de réactions locales d'hypersensibilité capables d'entraver d'une façon durable la fonction nerveuse, sinon même de détruire définitivement certains éléments nerveux.

LES CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES *directes* confirment ces conceptions.

La rareté des autopsies complètes de malades morts d'accidents immédiats ou tardifs, consécutifs à une in-

jection de sérum animal, est une des causes principales de l'insuffisance de nos connaissances à ce sujet. Nous possédons bien les résultats de l'expérimentation ; mais ils paraissent à beaucoup discutables, puisque l'on n'est justement pas parvenu à reproduire, chez l'animal, un tableau identique à la maladie sérique de l'homme. Nous pensons cependant, pour notre part, que les enseignements de l'expérimentation, en pareille matière, sont loin d'être négligeables.

Les cas de mort provoqués par une injection sérique sont rares. Ils sont peut-être moins exceptionnels qu'il n'est classique de le dire, lorsque la voie intraveineuse est employée. Nous connaissons bien, pour notre part, un cas de mort brutale survenue pendant le cours même une injection intraveineuse de sérum antigangréneux. Il s'agit, en règle, d'accidents extrêmement précoces, quasi immédiats, qui semblent vraiment s'identifier avec les accidents du choc anaphylactique expérimental. En pareil cas, l'autopsie ne montre pas de lésions macroscopiques évidentes. Mais à l'examen histologique, on constate une dilatation des vaisseaux, des thromboses capillaires, de la congestion de la plupart des organes, de l'hyperémie cérébrale avec piqueté hémorragique. Il existe donc des lésions vasculaires diffuses, généralisées, dont le système nerveux a sa part. L'atteinte globale du système nerveux peut bien avoir une traduction clinique. Mais on n'observe pas de troubles localisés relevant d'une lésion en foyer.

PÉHU, BERTOYE et DECHAUME ont publié une observation anatomo-clinique fort intéressante.

Un enfant de huit ans est atteint d'un purpura rhumatoïde généralisé consécutif à une scarlatine. Devant l'aggravation progressive des suffusions sanguines et de l'état général, on essaye de modifier le trouble vasculo-sanguin au moyen d'un choc sérique. On injecte d'abord sans incident 10 cc. de sérum antidiphthérique

sous la peau. Trente-six jours après, on fait lentement passer dans une veine, en quatre minutes, 8 cc. du même sérum dilué dans 12 cc. d'eau physiologique. Trente secondes plus tard, l'enfant se cyanose ; l'apnée est complète ; le cœur s'arrête définitivement.

L'autopsie, faite le lendemain, ne montre aucune lésion histologique de la rate, des reins, des intestins, des surrénales, du myocarde. Dans le foie, on ne trouve pas de lésions cellulaires, mais les capillaires sont dilatés avec, par endroits, des îlots de polynucléaires. Le système nerveux présente des lésions importantes que nous rapportons en détail, étant donnée la rareté de telles vérifications histologiques.

Les coupes du bulbe ne révèlent pas de modification des méninges molles, pas d'état inflammatoire ou hémorragique du parenchyme. Mais autour de certains vaisseaux, en pleine substance nerveuse, on voit une hémorragie des gâines. Les espaces péri-vasculaires sont remplis de globules rouges. L'injection des gâines est telle que le vaisseau paraît écrasé, avec une lumière virtuelle. Des hématies dissocient le parenchyme nerveux voisin. De plus, quelques vaisseaux, certains capillaires, présentent dans leur lumière des amas de globules blancs surtout polynucléaires, qui remplissent les cavités vasculaires et donnent l'impression d'un thrombus leucocytaire.

Quelle est la valeur de ces constatations ? On pourrait, évidemment, discuter le rôle du purpura dont l'enfant était atteint. Mais les auteurs n'hésitent pas, à juste titre, croyons-nous, à incriminer le processus de séro-anaphylaxie aiguë. Ils sont, en effet, frappés de la parenté de ces lésions avec celles de l'anaphylaxie aiguë expérimentale, ainsi qu'avec celles trouvées à l'autopsie d'un nourrisson mort rapidement au cours d'un eczéma.

Quoiqu'il ne s'agisse pas, dans ce cas, de séro-anaphylaxie, on admet généralement que la mort rapide, en hyperthermie, des nourrissons eczémateux relève d'un processus de choc. Il était donc intéressant, du point de

vue qui nous occupe, de savoir s'il existait en pareil cas des lésions cérébrales. Une observation de GATÉ, DECHAUME, CROISAT et MICHEL vient nous répondre :

Il s'agit d'un nourrisson de 6 mois et demi, hospitalisé avec un eczéma de la face. Il meurt brusquement le sixième jour, après une ascension thermique à 40°, de la dyspnée, puis une respiration de Cheyne-Stokes, un pouls irrégulier à 160, un peu d'écume aux lèvres. L'examen histologique des différents viscères est négatif, sauf celui du système nerveux. Il est, en effet, le siège d'une congestion diffuse. On relève des hémorragies des gaines périsvasculaires et des thromboses leucocytaires dans les vaisseaux.

On peut donc dire que *dans l'anaphylaxie aiguë mortelle de l'homme, le système nerveux central est bien le siège de lésions hémorragiques disséminées et de thromboses vasculaires.*

Combien il serait intéressant d'avoir quelques comptes rendus d'autopsie, avec examen histologique détaillé du système nerveux central et périphérique, au cours des manifestations nerveuses de la maladie du sérum ! Il n'existe malheureusement, à notre connaissance, qu'une seule observation anatomo-clinique. C'est peu, si l'on pense à la variabilité des aspects de ces manifestations nerveuses. Mais l'intérêt en est grand, puisque nous pensons que toutes ces manifestations nerveuses, authentiquement allergiques, sont de nature semblable et que seules peuvent varier l'intensité et les modalités de la réaction.

Avant de rapporter les constatations nécropsiques de H. ROGER, POURSINES et RECORDIER, nous croyons devoir résumer leur observation clinique :

Un cultivateur de 19 ans est atteint de tétanos généralisé à la suite d'un coup de fourche reçu à la jambe. Soumis à la sérothérapie antitétanique, il peut être considéré comme guéri quand débute, un mois après, un nouvel épisode morbide : céphalées et vomissements le premier jour ; les jambes se dérobaient le deu-

xième jour ; le troisième jour, rétention d'urine ; à partir du huitième jour, température irrégulière sans éruption cutanée ni arthralgies. Il existe alors une paralysie flasque des membres inférieurs avec abolition des réflexes, douleur à la pression des masses musculaires, sans modification de la sensibilité objective ; la rétention d'urine est complète. Les bras, peu touchés au début, se prennent à leur tour, suivant le même type que les membres inférieurs ; l'amyotrophie est précoce et intense. À la face, on remarque des paralysies oculaires, auxquelles se joindra bientôt une paralysie faciale. La nuque devient ballante, la position assise est impossible, par atteinte des muscles du tronc. La tachycardie s'installe et le décès survient 3 semaines après le début du second épisode morbide. Une ponction lombaire avait révélé l'hypertension du liquide céphalo-rachidien à plus de 80 au Claude, sans hypercytose ni hyperalbuminose.

L'autopsie permet de reconnaître les stigmates anatomiques de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien constatée : ventricules cérébraux très dilatés, aqueduc de Sylvius augmenté de diamètre, quatrième ventricule très volumineux. L'examen histologique révéla des lésions multiples siégeant sur les nerfs, les racines, les ganglions, la moelle, les pédoncules, l'écorce. Particulièrement importantes étaient celles de la leptoméninge, aussi bien cérébrale que médullaire et même ventriculaire.

Le processus histo-pathologique consistait, dans son ensemble, en vaso-dilatation intéressant essentiellement les petites artères et les capillaires, avec œdème, hémorragies aux abords des vaisseaux et parfois début de désintégration nécrotique.

Il n'y avait pas d'exsudat cellulaire diapédétique ni d'hyperplasie de la névroglie, sauf autour du canal épendymaire. Ces lésions siégeaient surtout dans les zones limites de la substance blanche et de la substance grise, ainsi que dans les parties sous-piémériennes de la moelle. Les espaces arachnoïdiens ni les racines n'étaient épargnés. L'étude du nerf sciatique montrait des lésions réactionnelles interstitielles paraissant anciennes.

L'élément nerveux noble était comparativement moins touché. Quelques cellules seulement étaient en dégénérescence. Les figures de neuronophagie ne s'observaient que dans les ganglions rachidiens. Il n'existait pas de dégénérescence systématisée des faisceaux.

Comparant les divers aspects rencontrés, les auteurs admettent la filiation suivante :

Une première phase de « vaso-dilatation, œdèmes, petites hémorragies sans exsudat cellulaire ou névroglique, est suivie à brève échéance d'une deuxième phase d'infiltration collagène. Celle-ci est très intense dans les troncs nerveux et dans l'arachnoïde où elle détermine une véritable méningo-radiculo-myélite corticale ».

Ainsi donc, malgré des vérifications anatomiques trop rares et sans attendre l'appui des arguments expérimentaux que nous développerons plus loin, nous commençons à avoir une conception assez précise des accidents nerveux post-sérothérapiques.

Ce ne sont qu'exceptionnellement, comme dans certains cas d'hémiplégie, les conséquences indirectes d'une brusque perturbation générale provoquée par le choc sérique ; c'est alors une véritable *complication* ; le choc sérique ne vient qu'extérioriser une déficience locale préexistante, au même titre que la saignée abondante provoquant une hémiplégie chez un sujet âgé. En règle — et il est toujours facile de faire la distinction avec l'éventualité précédente —, ce sont des *manifestations* nerveuses de la maladie sérique, qui ont exactement la même signification que les autres manifestations plus communes.

Nous ne reprendrons pas ici le problème général de la nature exacte de la maladie du sérum. Admettre, cependant, que la maladie sérique est une réaction allergique de l'organisme vis-à-vis du sérum hétérogène ne nous paraît pas une position trop osée, ni faisant trop bon marché des théories toxiques ou biotropiques.

Faisons ici une remarque.

Cette réaction allergique présente parfois des modalités telles qu'on ne peut envisager toujours une stricte spécificité vis-à-vis du sérum. Nous avons déjà signalé

les paralysies du « type sérique » sans sérum (ANDRÉ-THOMAS ; MILIAN ; ALAJOUANINE, THIUREL et BOUDIN ; MACKAY ; CAMPBELL et ALLISSON).

Bien curieuses sont aussi les *poussées successives* que l'on peut observer au cours de l'évolution de la maladie sérique. Sans que l'on ait pratiqué de nouvelles injections de sérum, il n'est pas exceptionnel d'observer une reprise des accidents cutanéomuqueux, articulaires ou ganglionnaires dans les 15 jours qui suivent leur disparition. Parfois, à une deuxième succède même une troisième poussée ; sans être graves à proprement parler, ces poussées successives peuvent paraître plus alarmantes que la première. Dans ces cas, comment admettre que c'est encore le sérum qui est le « réactogène » ? Le sérum n'aurait-il pas, plutôt, rendu l'organisme sensible à des facteurs banaux jusque là bien supportés ?

Pour nous en tenir aux manifestations nerveuses, une telle remarque a déjà été faite. A propos d'une observation citée plus haut, Clovis VINCENT et Ch. RICHER notent que c'est trente et un jours après la réinjection sérique, plus de vingt jours après l'éruption cutanée, que les accidents cardio-vasculaires, très probablement d'origine nerveuse, sont survenus ; et ces accidents subissaient une nouvelle recrudescence à chaque tentative d'alimentation ; tout se passait, en somme, comme si une sensibilisation par une substance (le sérum) avait sensibilisé le sujet à d'autres substances (alimentaires).

L'évolution par poussées des phénomènes nerveux est, en effet, possible. Le sujet observé par H. ROGER et Y. POURSINES présentait, au début, une paralysie des nerfs médians, des muscles des épaules et de ceux des extrémités des membres inférieurs. Ce n'est que dans le mois suivant que la paralysie se compléta par une atteinte radiale bilatérale et la prise des racines des

membres inférieurs. Dans une observation relatée par ACHARD, il s'agissait d'une paralysie d'abord unilatérale du plexus brachial, qui frappa, plus de dix jours plus tard, les muscles symétriques.

Mais bien plus typique encore est l'observation de J. CATHALA, R. GARCIN, GABRIEL et LAPLANE. Elle a trait à une malade de 25 ans, atteinte de scarlatine, et traitée par du sérum antiscarlatineux, alors qu'elle avait déjà reçu, trois ans auparavant, des injections de sérum antidiphthérique. Quatorze jours plus tard, au milieu d'accidents sériques typiques, s'installent rapidement des phénomènes paralytiques qui frappent sévèrement le membre supérieur droit, légèrement le membre supérieur gauche et le membre inférieur droit. Les paralysies s'amélioraient lentement quand, quarante jours après les premiers accidents sériques, alors que la malade était en période cataméniale, une nouvelle poussée d'urticaire survient ; les douleurs reparaissent brusquement, accompagnées d'une paralysie amyotrophique grave du membre supérieur gauche, jusque là peu touché. Vingt-deux jours après cette première rechute, un troisième épisode éclate, avec éruption urticarienne généralisée, douleurs cervico-brachiales ; mais, cette fois-ci, sans épisode moteur. Après ces réitérations successives, la malade reste une grande infirme, et son impotence, dix-huit mois après, demeure grave encore.

Nous pouvons tirer deux conclusions de ces remarques concernant l'évolution des paralysies sériques. Tout d'abord elles peuvent procéder par poussées successives, chaque poussée pouvant entraîner, non pas seulement une recrudescence des troubles antérieurs, mais aussi des déterminations nouvelles. D'autre part, l'éloignement même de la dernière poussée évolutive par rapport à l'injection sérique (soixante-seize jours dans le cas de CATHALA et GARCIN) est un nouvel argu-

ment péremptoire — s'il en était besoin — contre l'origine toxique de pareils phénomènes nerveux. Mais c'est aussi un argument qui s'oppose à une conception qui ferait jouer au sérum un rôle exclusif. La sensibilisation sérique spécifique peut provoquer une sensibilisation non spécifique. Ici, nous voyons le rôle de l'alimentation dans les reprises des manifestations nerveuses ; là, c'est la période cataméniale qui semble amener une recrudescence des accidents. Sans pousser trop loin ce caractère non spécifique des chocs allergiques, il est bien exact que, chez certains malades, on peut dire avec Tzanck : « Ces accidents sont subordonnés bien moins à la cause provocatrice qu'à la réaction du terrain ».

*
**

Il nous semble, maintenant, que l'observation que nous avons mise en tête de ce travail, et que nous avons publiée presque sans commentaires à la *Société Médicale des Hôpitaux* avec notre maître MONIER-VINARD, s'éclaire à la lumière de ces notions.

Si l'on veut bien se reporter à cette observation, on verra que ce n'est pas le sérum qui a directement déclenché les éruptions cutanées et les manifestations nerveuses. Le sérum est, apparemment, parfaitement bien toléré. Mais il est à l'origine d'une sensibilité hormonale toute particulière, puisque, à dater de ce jour, les règles sont chaque fois précédées d'une éruption urticaire fébrile. Jusque là, l'hypersensibilité est limitée à des manifestations générales et cutanées. Mais un accouchement vient déclencher un état de choc tel que le système nerveux est, à son tour, gravement atteint. Aussitôt, en même temps que l'hypersensibilité s'est étendue, pourrait-on dire, en surface, frappant simul-

tanément les téguments et le système nerveux, elle est aussi devenue moins spécifique ; non seulement la période cataméniale, mais un grand nombre de substances albuminoïdes et cristalloïdes, mais les émotions mêmes déclenchent les accidents. Quel exemple plus net pourrait-on trouver d'une hypersensibilité d'abord spécifique, puis s'étendant peu à peu à de multiples « réactogènes » ? Des cas analogues, d'ailleurs, sont classiques dans le domaine de l'asthme, du rhume des foins, de l'urticaire. Mais on n'en connaissait pas encore d'observation si frappante au sujet des manifestations nerveuses d'hypersensibilité.

Et alors, comment donc classer notre cas ? Dans le cadre des accidents sériques ? Oui, certes, puisque c'est le sérum qui a été la cause première de l'hypersensibilité. Mais on peut affirmer aussi qu'il s'agit d'hypersensibilité à l'auto-hémothérapie, à la peptone, à l'anti-pyrine, etc..., puisque ces substances provoquent les accidents. Et rien n'empêche de parler d'œdème de Quincke, de choc endocrinien, de choc émotionnel, si l'on se rapporte à certaines circonstances provocatrices. Cette diversité même montre comment on doit envisager ces manifestations nerveuses. Il s'agit de manifestations nerveuses identiques témoignant d'une hypersensibilité à des causes multiples. Si le terme d'*intolérance nerveuse* mérite d'être employé, c'est bien ici.

*
**

En terminant ce chapitre nous ne voudrions pas laisser l'impression que tout est maintenant clair dans le déterminisme de ces accidents nerveux post-sérothérapiques. Nous croyons avoir montré que ce ne sont pas des complications, mais bien des manifestations de la maladie sérique ; que des phénomènes, sinon de même nature anatomique, du moins de même signification

physio-pathologique, se déroulent sur le tégument et dans le tissu nerveux ; que des lésions congestives allant jusqu'aux suffusions hémorragiques sont souvent le substratum anatomique des troubles nerveux. Mais si les problèmes sont différents, des points d'interrogation persistent. Seule la connaissance générale du mécanisme même de la maladie sérique, dont les troubles nerveux ne sont qu'un aspect, pourra nous faire comprendre vraiment les troubles nerveux post-sérothérapiques. Quant à la raison de la localisation élective de ces troubles sur les racines du plexus brachial droit, avouons simplement que nous l'ignorons totalement.

CHAPITRE IV

LES COMPLICATIONS NERVEUSES DE LA VACCINOTHÉRAPIE

Des accidents nerveux consécutifs à la vaccination antityphoïdique ont été rapportés à la *Société de Neurologie* dans les années qui ont suivi la guerre, ou signalés dans les rapports des Centres neurologiques de guerre. Tout à fait exceptionnels, et ne devant pas entrer en ligne de compte dans la pratique de la vaccination, ces accidents ont cependant retenu l'attention, car ils peuvent être graves et entraîner des séquelles définitives. De plus, leur pathogénie incertaine prêtait à discussion et demandait à être éclaircie.

Mais le problème est, encore aujourd'hui, difficile. C'est pourquoi nous n'avons voulu aborder l'étude de ces complications nerveuses de la vaccinothérapie qu'après avoir envisagé les troubles nerveux d'hyper-sensibilité tels qu'on les observe dans la maladie de Quincke et la maladie sérique. Ces deux chapitres vont contribuer à nous servir ici de guide, puisque nous connaissons maintenant certaines des manifestations nerveuses des états de choc.

INTOXICATION OU RÉACTION DE CHOC

Mais avons-nous le droit de considérer les accidents nerveux consécutifs aux injections de vaccin T.A.B. comme les conséquences d'un état de choc ? Ne s'agit-il pas d'une intoxication ? La question ne se posait pas pour la maladie de Quincke ; elle était vite résolue pour les accidents sériques tardifs, qui ne peuvent nullement être interprétés comme une intoxication par le sérum, mais bien comme une réaction individuelle de l'organisme à l'introduction d'une albumine étrangère. Mais ici, le vaccin est constitué d'albumines microbiennes et de toxines. Les premières peuvent provoquer des phénomènes de choc. Les deuxièmes peuvent être directement toxiques pour l'organisme. Quelle est la part de ces deux facteurs dans les complications nerveuses de la vaccinothérapie ?

Déjà, WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD avaient reconnu et dissocié ces deux ordres de réactions post-vaccinales. Nous ne pouvons mieux faire que de les citer :

« Les vaccinations antityphoïdiques peuvent provoquer deux variétés de réactions immédiates qui, confondues jusqu'ici, doivent être complètement différenciées en raison de leur origine bien distincte. L'une de ces réactions, la plus habituelle, celle, en un mot, qui est d'observation courante, est de nature spécifique ; elle est occasionnée par les poisons que laisse diffuser le protoplasma des bacilles typhiques. La fièvre, la céphalée nocturne, la courbature, l'inappétence, la caractérisent ; c'est un fragment de fièvre typhoïde, qui dure ce que dure la résorption des toxines. L'autre, tout à fait exceptionnelle, est une réaction de choc albumoïdique banal : elle résulte de la pénétration dans l'économie des

protéines hétérogènes représentées par les corps bacillaires eux-mêmes. C'est elle qui constitue le *choc vaccinal* qui survient peu de temps après l'injection et que caractérisent la dyspnée, la tendance aux lipothymies, la cyanose, l'anurie, l'herpès, tous symptômes qui peuvent exister isolés ou associés ».

N'aurions-nous pas affaire, ici, au premier type de réaction ? *Les toxines contenues dans le vaccin injecté ne pourraient-elles pas être à l'origine des accidents nerveux ?* La question se pose d'autant plus que, indiscutablement, l'infection éberthienne a une certaine affinité pour le système nerveux. Dès que la fièvre typhoïde fut individualisée, les complications nerveuses commencèrent à être décrites par BRETONNEAU, par LOUIS, par CHOMEL, par LANDOUZY. Rapidement, on s'aperçut que l'axe nerveux pouvait être lésé dans toute sa hauteur. PITRES et VAILLARD décrivent magistralement les phénomènes névritiques. Puis on rapporte des cas de myélites plus ou moins diffuses, des troubles psychiques. Enfin, c'est l'encéphalite typhique que vinrent caractériser en particulier les observations de NOBÉCOURT, d'ETIENNE MAY, de CHALIER. Dans un travail récent, André DUFOUR et Roger FROMENT insistent sur les complications et les séquelles nerveuses de l'épidémie lyonnaise de 1928. Doit-on conclure, avec DIVRY, MOREAU et ORY, que les « accidents nerveux après T.A.B. constituent comme une édition réduite de ceux que l'on voit parfois se produire dans le décours de la fièvre typhoïde » ?

Nous ne le croyons pas. Les conditions d'apparition des complications nerveuses de la fièvre typhoïde et des accidents nerveux de la vaccination sont bien dissimilaires. Les premières surviennent, le plus souvent, après une infection sévère. En tous cas, l'intoxi-

cation typhique a eu tout le temps voulu pour se développer et frapper tel ou tel point du système nerveux. Avec les injections vaccinales, rien de pareil. Il s'agit d'une réaction individuelle, déclenchée par l'introduction dans l'organisme d'une quantité de protéines microbiennes trop minime pour être toxique. Il est exact que les phénomènes nerveux peuvent revêtir le même aspect clinique, qu'ils surviennent au cours d'une infection éberthienne ou après une injection de T.A.B. Mais les possibilités réactionnelles du système nerveux sont-elles si nombreuses ? Et est-on bien sûr que, dans le déterminisme des lésions nerveuses de la fièvre typhoïde, des phénomènes de sensibilisation n'entrent pas en jeu ? Le rapprochement avec ce que REILLY et ses collaborateurs nous ont appris du déterminisme des lésions intestinales est bien suggestif à cet égard. De plus, les mêmes complications nerveuses peuvent survenir après une autre vaccination : antistreptococcique (HALLOPEAU), antipyogène (DUTIL; ETIENNE et GERBAULT), anticholérique (MOLIN DE TEYS-SIEU), antirabique (REMLINGER).

Il ne fait, pour nous, pas de doute que les accidents nerveux de la vaccinothérapie rentrent ordinairement dans la seconde catégorie de réactions : réactions de choc strictement individuelles.

Seules, peut-être, font exception certaines névrites développées au voisinage du point d'injection du vaccin, et à l'origine desquelles on peut envisager une action toxique locale directe. C'est ainsi que SICARD invoque une imprégnation toxique du plexus ou des racines pour expliquer les troubles nerveux locaux observés chez trois malades. Il s'agissait d'œdème et d'engourdissement du membre proche du lieu d'injection, accompagnés d'une réaction fébrile ayant débuté entre le

premier et le quatrième jour après la piqûre. Mais même dans ces cas, l'origine toxique des accidents ne nous paraît pas absolument démontrée. En effet, SIRCARD rapporte aussi deux autres observations, où les troubles nerveux ont consisté en parésie des membres inférieurs — donc loin du point d'injection. De plus, nous verrons que des complications nerveuses étendues et graves — donc nettement disproportionnées avec la faible dose de vaccin introduit — débutent parfois dans la région de l'injection : comme si l'hypersensibilité nerveuse, d'abord limitée au voisinage du lieu d'injection, s'étendait ensuite de proche en proche. Ce fait n'est pas pour nous étonner. Les accidents sériques débutent bien souvent au point d'injection. Et il est banal, dans les hypersensibilités cutanées à un agent externe, de voir la réaction eczématisque s'étendre à distance.

La notion de « choc vaccinal » nous semble ressortir clairement de certains faits cliniques bien observés, en particulier par NOBÉCOURT et PEYRE, par BOUTTIER et CHAUVIN.

Le début des accidents peut être brusque, presque foudroyant (BOUTTIER). Moins d'une heure après l'injection, le sujet est comme terrassé. L'atteinte brutale du système nerveux végétatif déclenche des troubles respiratoires, digestifs, circulatoires. La dyspnée *sine materia* est extrême. Il y a du hoquet, des vomissements, une diarrhée aqueuse incoercible. Le pouls est filant, incomptable. Le collapsus vasculaire s'accompagne de lipothymies. Parfois, cet état va jusqu'au coma, avec incontinence sphinctérienne totale. On peut observer une anurie complète ou une albuminurie massive. Malgré la gravité des signes et leur brutalité d'ap-

parition, leur rétrocession est ordinairement complète et rapide.

Une telle description est une démonstration de la nature même des accidents, et coupe court à toute discussion pathogénique. Aucun processus toxique ou infectieux ne saurait réaliser un tel tableau. Il s'agit bien là du grand drame calqué sur celui du choc anaphylactique.

On trouve d'ailleurs parfois, accompagnant ces phénomènes généraux, un trait particulier et précis dénotant une atteinte moins diffuse, plus localisée, du système nerveux central ou périphérique. Dans une observation de NOBÉCOURT et PEYRE, les accidents débutent quelques minutes après l'injection par une faiblesse des membres inférieurs, du dérobement des jambes, précédant de peu une anurie. Chez un autre sujet, les mêmes auteurs voient l'injection être immédiatement suivie de sensation d'étouffement ; puis des frissons, une ascension thermique, de la diarrhée accompagnent des douleurs très vives dans les membres inférieurs. Une ponction lombaire, faite trois jours plus tard, vient encore confirmer l'atteinte nerveuse en montrant un liquide hypertendu, avec 0 gr. 45 d'albumine et 6 lymphocytes. Parfois encore, c'est une diplopie transitoire que le malade accuse au milieu du grand syndrome de choc (BOUTTIER). Nous nous permettons de rappeler également l'observation personnelle (observation III) placée en tête de ce travail. Le soir même de l'injection de T.A.B., le sujet est pris de violents frissons, la température dépasse 39°. Le lendemain, il est dans un état de torpeur complète. Un gonflement œdémateux et prurigineux de la face et des mains, une paralysie globale des membres et une paralysie faciale complètent le tableau de cette réaction singulière.

Remarquons, d'ailleurs, que le terme de « réaction de

choc » n'implique pas nécessairement un cortège de phénomènes généraux brutaux et dramatiques, pas plus que de profondes perturbations humorales. WIDAL et ses collaborateurs avaient expressément signalé la possibilité de « chocs dissociés », parfois purement humoraux, mais aussi parfois purement tissulaires. Si donc, en clinique, les signes généraux du choc vaccinal nous facilitent l'interprétation des accidents nerveux consécutifs, ces signes n'en sont nullement le corollaire indispensable. L'hypersensibilité peut porter uniquement sur le tissu nerveux, de même que les manifestations nerveuses post-sérothérapiques peuvent survenir sans troubles généraux ni éruption urticarienne.

CIRCONSTANCES ÉTIOLOGIQUES

L'apparition des accidents nerveux se présente dans des conditions un peu différentes après les injections de sérum ou après celles de vaccins. Après les premières, ils sont presque toujours tardifs, contemporains de la maladie sérique. Au contraire, c'est une *réaction souvent très précoce* que déclenche le vaccin. Nous venons de voir que les accidents généraux graves peuvent débiter presque immédiatement après l'injection ; il en est de même des accidents nerveux. Plus souvent, c'est le soir même, dans la nuit ou le lendemain, qu'ils apparaissent. Dans certains cas, ce n'est qu'au bout de deux jours (ALAJOUANINE, FRIBOURG-BLANC et GAUTHIER ; SLONIMSKAYA), de quatre jours (DIVRY, MOREAU et ORY), de sept jours (LÉRI et BOIVIN). Mais quand il y a un intervalle de dix-sept jours (GAYLE et BOWEN), de trois

mois (ETIENNE et GERBAULT), sans le moindre trouble entre l'injection et le début des troubles nerveux, il est bien difficile d'être affirmatif sur la relation de cause à effet.

D'autre part, alors que les accidents nerveux post-sérothérapiques surviennent aussi bien dès la primo-injection qu'après une réinjection, ici *l'influence prédisposante d'une injection antérieure de vaccin semble considérable*. La grande majorité des accidents nerveux a éclaté après la deuxième, voire la troisième, la quatrième ou la cinquième injection, sans qu'une réaction particulièrement violente ait attiré l'attention lors des injections antérieures. On pourrait trouver là un rapprochement avec les accidents anaphylactiques, et considérer avec vraisemblance que les injections premières ont joué un rôle de sensibilisation. Dans six cas seulement sur vingt-huit où le nombre des injections est indiqué avec précision, c'est dès la première dose de vaccin que les troubles nerveux sont survenus. Mais alors, rien n'empêche de penser que le sujet a déjà subi l'agression du bacille d'Eberth ou des paratyphiques, et qu'une prédisposition individuelle lui a fait acquérir ainsi un état particulier d'allergie et d'hypersensibilité. Il ne s'agit là, naturellement, que d'une hypothèse, mais qui rend bien compte des conditions d'apparition des accidents post-vaccinothérapiques. D'ailleurs, ne sait-on pas qu'au cours de la mélitococcie, de l'infection chancreuse, les sujets font une réaction de choc d'autant plus violente à l'introduction de protéines microbiennes spécifiques que l'affection dure depuis plus longtemps et a augmenté leur hypersensibilité ?

ASPECTS CLINIQUES

Les accidents nerveux consécutifs aux injections vaccinales réalisent le plus souvent, soit le type de la paralysie ascendante de Landry, soit de brusques phénomènes, cérébraux, surtout hémiplegiques.

I. — ATTEINTE DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES

Elle est rare. JUMENTIÉ en a rapporté, pendant la guerre, une belle observation :

B..., soldat vigoureux de 33 ans, est vacciné contre la fièvre typhoïde par deux injections parfaitement supportées. Trois mois plus tard, il est à nouveau vacciné, et reçoit encore deux injections. Le jour même de la dernière, il souffre de l'épaule. Les jours suivants, les douleurs s'étendent aux genoux, puis à toutes les articulations des membres inférieurs ; enfin, elles se généralisent à tout le corps. Le diagnostic de rhumatisme est vite abandonné pour celui de polynévrite.

Les mois suivants n'amènent aucune amélioration. Un an plus tard, les douleurs sont toujours vives, discontinues, à localisations osseuses et juxta-articulaires, particulièrement accentuées dans tout le côté gauche et surtout à l'épaule. La force segmentaire n'est que peu diminuée, mais la marche est incertaine, ébrieuse. Signe de Romberg net. La sensibilité cutanée est intacte, mais la sensibilité profonde est très altérée. La pression des troncs nerveux est douloureuse. Tous les réflexes tendineux et périostés sont abolis, sauf le stylo-radial gauche. Les réactions électriques sont profondément troublées, mais sans réactions de dégénérescence. Il existe, enfin, de grosses perturbations du système sympathique : troubles sudoraux localisés, asymétrie oculo-pupillaire.

Et JUMENTIÉ ajoute : « Il ne s'agit pas là d'un fait isolé. Au Centre neurologique de la 16^e région, dans leur rapport, GRASSET et VILLARET ont déjà attiré l'attention sur une série d'accidents organiques nerveux,

de polynévrites en particulier, survenus au cours de la vaccination antityphoïdique ».

L'observation de Forster KENNEDY est également particulièrement intéressante. La seconde dose de vaccin déclenche, en effet, une éruption urticarienne, alors que la troisième injection provoque des accidents nerveux. Tout se passe comme si l'intolérance individuelle ectodermique avait porté d'abord sur la peau, puis sur le système nerveux. D'autre part, les troubles visuels accusés par le malade nous semblent pouvoir être interprétés comme une névrite optique rétrobulbaire légère, avec scotome central :

Un homme de 34 ans reçoit trois injections de vaccin antityphoïdique. La seconde dose est suivie d'une grosse réaction fébrile avec éruption urticarienne. Le lendemain de la troisième dose, le sujet se plaint de fourmillements, d'abord dans les pieds, puis dans toute la moitié inférieure du corps. Quatre jours plus tard, les troubles sensitifs gagnent les deux derniers doigts de chaque main. La vue est trouble au voisinage du point de fixation du regard. En même temps, l'examen montre une anesthésie incomplète en gant et en bas, une perte totale des sensations vibratoires aux membres inférieurs. La préhension des objets est maladroite et sans force. Les réflexes tendineux persistent, mais très diminués. Les cutanés abdominaux ne peuvent être obtenus pendant un mois. L'asthénie est extrême. Tous les troubles disparaissent en deux mois.

Ces deux observations sont, à notre connaissance, les seules relatant une polynévrite importante, indiscutablement en rapport avec le vaccin. SICARD parle « d'un léger degré de névrite périphérique avec appoint pithiatique » chez deux sujets vaccinés au T.A.B. et atteints de parésie des membres inférieurs. Enfin voici, résumée, l'observation d'ETIENNE et GERBAULT intitulée « névrite motrice post-vaccinothérapique » :

Il s'agit d'un jeune homme de 18 ans, hospitalisé pour une broncho-pneumonie très grave avec température hectique, incon-

tinence sphinctérienne, escharres. Sur les téguments apparaissent de nombreux furoncles pour lesquels on fait tous les deux jours une injection de propidon : en tout, douze injections. La deuxième injection est suivie d'une réaction particulièrement violente, avec frissons pendant plus de deux heures. Peu à peu, la guérison s'amorce. Le malade était en pleine convalescence deux mois et demi après la fin des injections de vaccin, quand il signale qu'il est devenu maladroit de ses doigts de la main gauche. Rapidement, s'installe une polynévrite exclusivement motrice, localisée au membre supérieur gauche, avec atrophie marquée et troubles des réactions électriques. La rétrocession est très lente et incomplète.

L'auteur rapproche ces troubles nerveux des paralysies sériques à forme motrice pure, et croit pouvoir incriminer une réaction post-vaccinale. Mais le long intervalle séparant les injections de propidon du début des troubles nerveux, de même que la gravité et la multiplicité des infections dont était atteint ce sujet, rendent l'interprétation de ce cas très discutable.

II. — SYNDROME DE LANDRY

Bien plus démonstratifs sont les cas des plus graves, où une paralysie ascendante de Landry succède à des injections vaccinales. Trois observations rentrent dans ce groupe après T.A.B., celles de GUILLAIN et BARRÉ, de LÉRI et BOIVIN, de GAYLE et BOWEN.

Voici le cas de GUILLAIN et BARRÉ :

Le brigadier T..., âgé de 31 ans, avait déjà été vacciné sans incident, en 1915, par trois injections de vaccin antityphoïdique. Le 9 avril 1916, il reçoit à nouveau une injection de 1 cc. 1/2 de T.A.B. à l'éther. La soirée et la nuit sont mauvaises. Le lendemain, les jambes sont engourdis et raides. On voit alors évoluer rapidement un syndrome très typique de paralysie ascendante aiguë de Landry, ayant débuté par les membres inférieurs, ayant atteint ensuite les muscles du tronc, les muscles des membres su-

périeurs et ceux de la face, ayant déterminé enfin des troubles bulbaires, lesquels causent la mort au neuvième jour.

Le liquide céphalo-rachidien était clair, non hypertendu, et formait un coagulum fibrineux. Il contenait 0 gr. 75 d'albumine, 15 lymphocytes par champ.

L'autopsie n'a apporté que des constatations négatives. L'examen direct et après formolisation n'a montré aucune lésion macroscopique de l'axe cérébro-médullaire. Aucun examen microscopique n'a malheureusement pu être pratiqué.

Plus heureux que le malade précédent, celui de A. LÉRI et BOIVIN a finalement guéri.

Un homme robuste âgé de 20 ans reçoit, le 16 et le 23 juin 1919, une injection de T. A. B. éthéré. Réactions immédiates communes. Mais sept jours après la deuxième injection, il éprouve des fourmillements et un engourdissement du pied gauche. La paralysie progresse pendant 15 jours environ et atteint successivement les membres inférieurs, le tronc, les membres supérieurs et la plupart des nerfs bulbaires moteurs. La ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu, contenant 2 gr. d'albumine et 3 lymphocytes. Après une période d'état de 15 jours, la paralysie régresse de haut en bas. La guérison est complète six semaines plus tard.

Le cas de Finley GAYLE et Richard BOWEN se distingue par le très long espace séparant l'injection vaccinale de l'apparition des accidents nerveux. Il ne nous semble, cependant, pas devoir être écarté.

Le 21 mars 1932, un jeune homme de 18 ans reçoit un demi-centimètre cube de vaccin antityphoïdique. Il se plaint, quelques jours plus tard, d'engourdissement des bras et des jambes, de fatigue. Le 28 mars, se sentant encore mal à l'aise, il ne se présente pas à la séance de revaccination. Il ne reçoit la deuxième dose, de un centimètre cube, que le 4 avril. Pas de réaction immédiate. Mais, le 21 avril, le médecin est appelé pour des douleurs diffuses prédominant aux membres inférieurs. Il existe déjà un engourdissement et une parésie des membres inférieurs. Le 27 avril, la paralysie gagne les membres supérieurs. La mort survient par atteinte bulbaire le 4 mai. La ponction lombaire avait

montré un liquide contenant 3 lymphocytes ; l'albuminose n'est pas mentionnée.

Nous voyons ainsi, dans ces trois cas, survenir un syndrome de Landry, mortel chez deux sujets, à la suite de la vaccination antitypho-paratyphique. Ce vaccin n'est pas le seul à incriminer à l'origine d'accidents semblables. Voici une observation de J. OLMER et de J. PAILLAS qui offre un rapprochement suggestif entre les réactions sériques et vaccinales, et qui plaide bien en faveur d'un mécanisme pathogénique semblable :

Un homme de 35 ans reçoit, pour une pneumopathie aiguë à évolution traînante, trois injections de « pneumo-broncho-vaccin » à deux jours d'intervalle. Une dizaine de jours plus tard, une éruption scarlatiniforme apparaît sur la poitrine et le dos, accompagnée de prurit et d'œdème diffus, et surtout à la glotte. Deux jours plus tard, les œdèmes se localisent aux coudes et aux avant-bras, en même temps que surviennent des douleurs articulaires et des algies lombaires. L'asthénie est marquée. On croirait, au total, à une réaction sérique.

Douze jours environ après le début de ces accidents vaccino-thérapeutiques, alors que persistent des œdèmes localisés et des plaards érythémateux, on constate des troubles nerveux importants : grosse diminution de la force aux membres inférieurs, abolition des réflexes achilléens et du rotulien droit, abolition presque complète du rotulien gauche. En huit jours, on observe successivement l'apparition d'une paralysie du voile, d'une atteinte des muscles du tronc avec abolition des réflexes cutanés abdominaux, une parésie des membres supérieurs avec aréflexie tendineuse. Le pouls s'élève à 120, malgré l'apyrexie complète. Le liquide céphalo-rachidien est absolument normal. L'examen électrique montre des troubles profonds de l'excitabilité musculaire, surtout au tronc et aux membres supérieurs.

Une douzaine de jours plus tard, les troubles nerveux ont progressé, les réflexes sont réapparus. Mais brusquement, la voix devient à nouveau nasonnée ; le malade étouffe, se cyanose ; le pouls devient filant et incomptable. Le malade meurt en quelques minutes.

Ces vaccins microbiens ne sont pas seuls à incrimi-

ner, et il faut savoir que les vaccinations avec un virus filtrant comportent aussi d'exceptionnels accidents nerveux. Nous ne parlerons pas des vaccinations contre la fièvre jaune au moyen d'un virus vivant. Mais certains accidents de la vaccination contre la rage nous semblent pouvoir être rapportés ici.

On connaît bien, en raison surtout de leur évolution dramatique et de l'émotion qu'ils suscitent, les cas de *paralysies ascendantes consécutives au traitement antirabique*. REMLINGER a consacré une étude à ces syndromes de Landry, remarquablement semblables dans leur allure clinique, mais qui peuvent relever d'origines bien différentes. Tantôt, en cas de morsure grave ou de retard apporté à suivre le traitement, il s'agit de rage à « virus de rue », se manifestant de façon anormale. Tantôt, il s'agit bien de « rage de laboratoire » et les inoculations avec le liquide céphalo-rachidien ou le bulbe permettent d'incriminer le virus fixe. Mais, dans un grand nombre de cas, les inoculations ne parviennent pas à isoler le moindre virus. Est-ce à dire que le virus fixe doit alors être complètement innocenté ? Il est difficile de le dire. Mais ce qui est certain, c'est que le virus ne peut être mis en cause dans les cas où l'on voit la paralysie de Landry s'installer au cours d'un traitement antirabique institué avec un *virus tué*, un virus phénique, par exemple. Force est alors d'incriminer une « cytotoxine » ou, comme disent STUART et KRIKORIAN, afin de ne pas préjuger de la nature du « poison », un « constituant de la substance nerveuse normale introduit avec la vaccination ». Et c'est ainsi que, par un rapprochement suggestif, REMLINGER est amené à considérer que bien des cas de syndromes de Landry apparus au cours du traitement antirabique n'ont pas une pathogénie différente des accidents analogues causés par le sérum, les vaccins microbiens, et en

particulier le T.A.B. Nous remarquons, pour notre part, que ces accidents éclatent du septième au dernier jour de traitement, plus rarement immédiatement après lui. Nous nous trouvons donc bien dans les conditions habituelles d'apparition de ces accidents post-vaccinaux : injections répétées qui peuvent sensibiliser le sujet, début des accidents peu après une injection agissant comme déclenchante.

Il est difficile de savoir si ces cas de syndrome de Landry relèvent d'une atteinte polynévritique ou myélitique. Il en est de même dans une observation de DUTIL, où l'on voit s'installer un syndrome tabétiforme à la suite d'injection d'un auto-vaccin.

Un homme de 50 ans, atteint de sclérose pulmonaire, est traité par des injections d'auto-vaccin. Chaque injection provoque des crises de douleurs fulgurantes. Il y a des dysesthésies, un signe de Romberg, une abolition des réflexes tendineux. La pression des muscles et des nerfs n'est pas douloureuse. Les réflexes pupillaires sont normaux, ainsi que le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Quoiqu'il s'agisse ici d'un auto-vaccin, l'auteur ne manque pas d'établir un rapprochement avec les accidents consécutifs aux injections antityphiques. Les crises douloureuses, provoquées par chaque nouvelle injection, témoignent bien de la réaction des fibres nerveuses à cette thérapeutique de choc.

III. — TROUBLES MÉDULLAIRES

Dans d'autres cas, c'est la moelle épinière qui est atteinte. Les observations sont celles de SLONIMSKAYA, d'ALAJOUANINE et de DIVRY. Cité par DIVRY, l'auteur russe a observé, chez un soldat de 23 ans, une paraplégie complète par myélite transverse, survenue 48 heu-

res après une injection de vaccin T. A. B. Les phénomènes régressèrent. Mais 15 mois plus tard, une paralysie spasmodique modérée persistait.

Dans le cas d'ALAJOUANINE, FRIBOURG-BLANC et GAUTHIER, les cornes antérieures seules sont atteintes après une vaccination antityphoïdique.

Chez un homme de 21 ans, la première injection provoque une forte réaction fébrile. Un an plus tard, une deuxième injection est faite. La température s'élève à 38°5, le lendemain à 39°, pour tomber brusquement le soir du troisième jour. Le sujet se plaint alors de faiblesse du membre inférieur gauche. Les troubles moteurs augmentent rapidement. Il y a des crampes fugaces dans les deux membres inférieurs, de l'incontinence transitoire des urines. Il s'installe une parésie du membre inférieur gauche, prédominant sur les extenseurs, avec abolition des réflexes tendineux, diminution des réactions électriques aux excitations galvaniques et faradiques. La ponction lombaire donne un liquide de tension 20, contenant 1 gr. 20 d'albumine, 7,2 lymphocytes, 0 gr. 40 de sucre.

Beaucoup plus dramatique est le cas de DIVRY, MOREAU et ORY :

Un homme robuste de 21 ans reçoit, le premier décembre, 3/4 cc. de vaccin T.A.B. de l'Institut Pasteur. Il n'a, d'abord, qu'une légère réaction fébrile commune, disparue le lendemain.

Brusquement, le 5 décembre, à 10 heures du soir, il a l'impression d'un choc violent sur la nuque. Quelques secondes plus tard, une impotence des membres supérieurs se transforme vite en paralysie véritable. A 11 h. 30, il est gêné pour respirer, ne peut se tenir assis. A minuit, les membres inférieurs se prennent à leur tour.

Le lendemain, la quadriplégie flasque complète s'accompagne de parésie du cou, de troubles sphinctériens et de priapisme. La dyspnée extrême, angoissante, est jointe à de la cyanose. Le pouls est à 64. Les nerfs craniens sont indemnes. La ponction lombaire ramène un liquide d'abord clair, puis sanglant. Le malade meurt le surlendemain. L'autopsie montre un ramollissement aigu du renflement cervical de la moelle.

Malgré l'obscurité qui règne encore sur le déterminisme des accidents nerveux post-vaccinothérapiques, et malgré la disproportion — qui choque dès l'abord — entre l'intensité des lésions nerveuses et l'innocuité si constante d'une injection de 3/4 de centimètre cube de T. A. B., nous ne croyons pas que l'on puisse rejeter l'idée d'une relation entre les deux ordres de faits. Evidemment, l'hypothèse d'une intoxication par une si faible dose de vaccin est d'autant moins admissible que les troubles nerveux sont plus graves : nous l'avions déjà rejetée sans attendre cette nouvelle objection. Mais si l'on envisage la réaction de l'organisme, et non la nature de la substance introduite : si l'on songe que la simple odeur d'une substance anodine peut provoquer une crise d'asthme : que la maladie de Quincke peut s'accompagner d'hémorragie méningée : que l'injection de quelques centimètres cubes de sérum peut provoquer une crise anaphylactique mortelle : alors, on ne peut être arrêté par la disproportion entre une injection de vaccin et des lésions médullaires massives rapidement mortelles. Ici, l'hypermotilité individuelle est tout. Dans le cas qui nous occupe, une hypersensibilité congénitale, ou plus probablement acquise, vis-à-vis des protéines microbiennes typhiques ou paratyphiques, nous semble une hypothèse vraisemblable.

A la fin de cette étude des troubles médullaires, nous rappellerons deux observations très curieuses de LHERMITTE et BEAUJARD, de GUILLAIN et ROQUES. Toutes deux ont trait à une *syringomyélie* apparue à la suite d'une vaccination antityphoïdique. Quoique le mécanisme physio-pathologique soit différent dans les deux cas, les auteurs envisagent le rôle du vaccin.

L'observation de LHERMITTE et BEAUJARD concerne

un homme atteint de syringomyélie à forme hydro-céphalique, dont il présente tous les signes majeurs. C'est le mode de début de l'affection qui retiendra notre attention.

Deux blessures du cou et de la face, un traumatisme de l'épaule, ne semblent avoir joué aucun rôle étiologique. Par contre, c'est nettement à la suite d'une injection de vaccin T.A.B. que les troubles ont débuté, sous forme de céphalée intense, de vomissements. Dans les années qui suivent, une hypertension intracranienne avec stase papillaire évolue par poussée, avec de longues rémissions. Ce n'est que plus de dix ans après le début des accidents que les signes de syringomyélie progressent rapidement.

LIHERMITTE conclut que la syringomyélie est liée ici à des poussées d'épendymite cérébrale et spinale. Il est frappé de la coïncidence du début des troubles nerveux et de la vaccination, mais ne peut établir une relation certaine entre les deux faits.

L'observation de G. GUILLAIN et de ROUQUES semble encore plus démonstrative.

En septembre 1914, un homme reçoit une injection de vaccin antityphoïdique dans la région scapulaire postérieure droite. Aucune réaction consécutive. En décembre 1914, deuxième injection au même endroit. Cette fois, il y a un peu de fièvre, des douleurs de l'épaule. En quinze jours, les douleurs s'accroissent, s'étendent à tout le membre. La force musculaire diminue rapidement. Les muscles de l'épaule, et aussi ceux de la main, s'atrophient. Un an plus tard, il n'y a aucune amélioration, et le malade est réformé et pensionné pour « névrite, suite de piqure antityphoïdique ».

Dans les années qui suivent, des troubles de la sensibilité thermique et douloureuse apparaissent à l'épaule et au bras droit. Brusquement, en 1929, l'atrophie musculaire gagne le membre supérieur gauche. Peu après, l'examen révèle une syringomyélie évidente cervico-dorsale à prédominance droite.

Les auteurs remarquent que la relation de cause à effet entre les accidents nerveux immédiats et la vac-

cination est indiscutable. Ils pensent qu'il s'agissait, non de névrite, mais plus probablement de petites hémorragies intra-médullaires. Ces dernières peuvent très bien avoir été à l'origine d'un processus gliomateux.

On voit comme nous sommes loin, dans ces deux cas, des accidents nerveux directement liés et immédiatement consécutifs à une injection vaccinale. Mais si nous ne pouvons nous arrêter ici aux processus évolutifs variés dont les lésions post-vaccinales peuvent être le point de départ, ces troubles tardifs nous font mieux comprendre les différents aspects (épendymite, hémorragie intra-médullaires) des réactions du système nerveux devant le choc vaccinal.

IV. — TROUBLES CÉRÉBRAUX

Les accidents cérébraux consécutifs à la vaccination antityphoïdique se présentent un peu différemment des troubles périphériques ou médullaires. Contrairement à ces derniers, qui souvent s'accroissent pendant quelques jours avant d'atteindre leur acmé, *les accidents cérébraux s'installent généralement d'emblée avec toute leur intensité, très rapidement après l'injection*. L'ictus n'est pas rare ou, tout au moins, une obnubilation importante. Et le plus souvent, c'est une *hémiplégie* que l'on constate dès que l'on examine le malade. L'origine vasculaire de ces manifestations cérébrales apparaît nettement. Mais avant d'essayer de préciser la nature de ces troubles vasculaires, résumons brièvement les observations.

Le malade de ROUSSY et CORNIL avait reçu trois injections de vaccin antityphoïdique à l'épaule gauche. Le lendemain de la dernière piqûre, le bras gauche de-

vient lourd et difficile à mouvoir. Vers le dixième jour, les troubles régressent et se fixent rapidement en un syndrome résiduel permanent, consistant en une monoplégie brachiale avec ataxie, léger tremblement et attitudes athétosiques. Les auteurs pensent qu'il s'agit d'une lésion centrale, plus probablement corticale que thalamique.

SOUQUES apporte plusieurs cas de troubles nerveux consécutifs à la vaccination antityphoïdique. Le premier a trait à un homme de quarante et un ans, qui est trouvé dans un état semi-comateux, quelques heures après la deuxième injection vaccinale. On constate une hémip légie droite. Le retour complet de la conscience et de l'intelligence demande plusieurs semaines. Dix-huit mois plus tard, la paralysie et la dysarthrie sont encore considérables.

Un second malade, âgé de 35 ans, avait reçu quatre injections de vaccin. Trois heures après la quatrième piqûre, surviennent de la fièvre, des vomissements, et une hémip légie droite sans perte de connaissance. Les troubles moteurs s'améliorent au bout de deux mois. Mais un an après les accidents initiaux, on constate une hémiparésie droite, avec asynergie et adiadococinésie de ce côté ; un peu de titubation ; un peu de nystagmus ; une parole lente, scandée, explosive ; en somme, un syndrome qui fait penser à une sclérose en plaques.

Nous n'insisterons pas sur les trois cas d'hémip légie post-vaccinale rapportés par NOÏCA. Les observations sont imprécises ; deux au moins sont sujettes à caution. Car l'un des malades est syphilitique avec réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Chez un autre, les troubles nerveux n'ont commencé que « dans le mois qui avait suivi la vaccination antityphique ». Seule une observation sem-

ble à retenir. Elle concerne un soldat de 25 ans qui perd connaissance une demi-heure après une injection vaccinale. Il reste plusieurs jours dans un état de torpeur accentuée. Au quatrième jour se constitue une hémiplegie droite durable, accompagnée d'hémianopsie et de surdité du côté droit, lentement régressives.

A côté de ces accidents cérébraux post-vaccinothérapiques, qui traduisent une lésion précise, en foyer, il existe aussi des troubles moins caractéristiques, plus diffus. Des *crises convulsives* en sont souvent la traduction clinique. Une *réaction méningée* semble souvent coexister. Dans tous les cas, les accidents débuts, ici encore, presque aussitôt après l'injection.

Voici d'abord deux observations de SOUQUES :

Très rapidement après la quatrième injection, un sujet de 33 ans est pris de fièvre, de vomissements, d'inconscience des paroles et des actes. Le certificat de visite porte : « Choc vaccinal avec azotémie constatée par l'analyse chimique du sang, et cliniquement manifesté par du coma et des troubles urémiques méningés ; troubles dysmnésiques persistants ». Huit mois plus tard, le malade se plaint de céphalée frontale. On constate des modifications du caractère, une amnésie très marquée. Urée sanguine : 0 gr. 55.

Le second cas concerne un homme de 38 ans, atteint de crises d'épilepsie. La première crise est survenue dans la nuit qui suivit la seconde injection de T. A. B.

D'autres cas d'épilepsie apparue ou aggravée à la suite d'injections vaccinales ont été rapportés par MAIRRET et PIERON, par PRETI. L'observation d'ETIENNE, CORNIE et FRANCEFORT est plus complexe.

En 1917, une heure après une quatrième injection de vaccin antityphoïdique, le sujet est pris de nausées, de vomissements et perd brusquement connaissance avec chute. Il revient à lui fatigué, se plaignant de céphalée. Trois crises convulsives surviennent les jours suivants. Depuis 1919, quelques crises réappa-

raissent. Enfin, en 1924, on observe une hémianopsie droite, de l'anarthie, de l'alexie, des troubles intellectuels : en somme, un syndrome de l'artère cérébrale postérieure.

Ainsi, les rapports directs des manifestations cérébrales avec la vaccination antityphoïdique sont formellement reconnus par tous les observateurs. *L'origine vasculaire* des troubles nerveux apparaît nettement, particulièrement pour les accidents les plus typiques, les hémiplésies. Mais l'interprétation est un peu différente suivant les auteurs. Pour ROUSSY, pour LÉRI, il faut envisager une thrombose ou une embolie. L'artérite semble probable à ETIENNE, puisque c'est ordinairement par l'intermédiaire d'une artérite que le bacille d'Eberth détermine, au cours des dothiéntéries, des accidents nerveux semblables. GUILLAIN et ROQUES invoquent des lésions hémorragiques.

En l'absence d'examen anatomique, toute conclusion ferme paraît impossible. Mais il nous semble suggestif de comparer ces accidents cérébraux post-vaccinothérapeutiques aux accidents cérébraux post-sérothérapeutiques, en particulier aux cas de MORICHAU-BEAUCHANT, de CHARLEUX, de TZANCK. Dans les deux cas, en effet, les accidents hémiplésiques ont la même physionomie. C'est le même début brutal, très rapidement après l'injection déclenchante, le même ictus initial, les mêmes paralysies définitives. Le mécanisme pathogénique semble bien identique.

Ecartons, tout d'abord, l'hypothèse d'une *embolie*. Si un tel mécanisme est vraisemblable dans une observation de MORICHAU-BEAUCHANT — où l'on voit l'hémiplégie coïncider avec une embolie probable de l'artère humérale, — il semble s'agir d'un cas très particulier, chez un sujet de 60 ans. Dans la généralité des observations, chez des individus jeunes, on ne voit pas quel serait le point de départ de l'embolie, ni la raison de la

formation d'un embolus. Les réactions et les lésions vasculaires des états de choc ne comportent pas de processus embolique.

Peut-être s'agit-il du *retentissement sur la circulation cérébrale d'une brusque perturbation de la tension artérielle générale*. L'état de choc, quelle qu'en soit l'origine, provoque toujours un abaissement important de la tension artérielle. Or, on sait, avec les travaux de FOIX, de CLOVIS VINCENT, de DUMAS, de FLEMING, de DE SÈZE, quel rôle de premier plan jouent les chutes tensionnelles dans la pathologie de la circulation cérébrale. Il n'est pas besoin de rappeler les hémiplegies transitoires des cardiaques, les ramolissements cérébraux survenant chez les artério-scléreux à la suite de l'involution tensionnelle sénile, d'une saignée abondante, d'une purge violente. Dans leur rapport récent de la XV^e Réunion Neurologique Internationale, ALAJOUANINE et THUREL reviennent sur ces faits. Ils considèrent que c'est par un mécanisme identique que s'est produite l'hémiplegie d'un de leurs malades (voir page 42); après un choc provoqué par une injection de vagotonine. En somme, le choc — et, d'une façon plus précise, le choc anaphylactique — n'aurait pas une action directe sur les vaisseaux cérébraux. Les troubles cérébraux observés relèveraient seulement, par un mécanisme indirect et nullement spécifique, de la chute de la tension artérielle générale. Donnant un exemple expérimental précis, ALAJOUANINE et THUREL n'acceptent pas les conclusions de PASTEUR VALLERY-RADOT comme quoi, au cours du choc anaphylactique du lapin, il existerait une vaso-constriction intense des artères mésentériques et des artères des membres. Pour eux, la chute de la tension artérielle peut, à elle seule, rendre compte de la diminution du calibre des vaisseaux.

Nous ne songeons pas un instant à sous-estimer le rôle de la chute tensionnelle générale dans le déterminisme des brusques accidents cérébraux des états de choc. Mais suffit-il à expliquer totalement ces accidents ? Une réponse affirmative est possible, quand il s'agit de sujets âgés, aux artères cérébrales scléreuses, quelquefois partiellement thrombosées et déjà à peine fonctionnement suffisantes. C'est ainsi qu'un malade d'ALAJOUANINE avait 78 ans quand survinrent les accidents nerveux après une crise hypotensive massive (chute de 20 à 6), déterminée par une injection de vagotonine, faite par erreur. Une réponse affirmative est encore possible si le malade, même jeune, avait auparavant une lésion cérébrale parenchymateuse ou vasculaire. Tel est le cas, probablement, du malade de TZANCK, SCHIFF et Mlle ABADI, syphilitique ancien, porteur d'un signe d'Argyll-Robertson. Et l'on doit retenir que l'hémiplégie observée par PAILLAS à l'occasion d'une réaction sérique frappait un enfant atteint depuis son enfance de crises convulsives, parfois suivies d'hémi-parésie transitoire.

Mais quand il s'agit de sujets jeunes, robustes, n'ayant aucune tare, est-il parfaitement satisfaisant de considérer que les accidents hémiplégiques définitifs ne sont que la conséquence d'une perturbation tensionnelle transitoire ? Surtout que, dans plusieurs observations, l'injection de sérum ou de vaccin ne semble pas avoir déterminé de choc *général* particulièrement brutal. En particulier, l'hypotension qui accompagne la maladie sérique est ordinairement modérée ; elle ne s'installe pas brutalement. Il faut donc chercher un autre facteur pour expliquer ces accidents cérébraux.

Puisqu'il ne peut s'agir seulement du retentissement cérébral d'un trouble tensionnel général, il nous semble que l'on soit en droit d'invoquer une *perturbation*

circulatoire exclusivement locale, exclusivement cérébrale ; peut-être même, limitée à un territoire vasculaire restreint. De cette interprétation, nous ne pouvons donner une preuve directe. L'expérimentation même est encore sujette à caution, puisque le résultat des belles expériences de Pasteur VALLERY-RADOT et de ses collaborateurs, sur la vaso-constriction locale après un choc anaphylactique, sont, nous l'avons vu, discutées. Mais la clinique parle suffisamment. Les troubles cérébraux transitoires ou durables de la maladie de Quincke, ainsi que l'hémorragie méningée qui l'accompagne exceptionnellement, les paralysies post-sérothérapiques, indiquent clairement que les états de choc peuvent provoquer des troubles vasculaires purement locaux, portant électivement sur tel ou tel point du système nerveux. Les cas de migraines accompagnées de troubles nerveux abondent dans la littérature. Et si l'on objectait que, dans ces cas, les manifestations nerveuses sont aussi transitoires que les troubles vasomoteurs qui les déterminent, nous n'aurions qu'à rappeler la belle observation de G. GUILLAIN et Ivan BERTRAND, où l'on voit évoluer, en même temps que des lésions ischémiques et nécrotiques des extrémités, des troubles cérébraux qui aboutissent à une nécrose atrophique symétrique d'une partie des circonvolutions pariétales et occipitales. On ne peut trouver, nous semble-t-il, de meilleur exemple de troubles vasomoteurs cérébraux entraînant des lésions définitives.

V. — TROUBLES OCULAIRES

Les accidents oculaires imputables à la vaccination semblent rarissimes. Les cas d'atteinte du segment antérieur de l'œil, tels que l'herpès, les ulcères de la cor-

née, ont été parfois rapportés à la vaccination antityphoïdique sans la moindre preuve. Les lésions plus profondes, exceptionnelles, semblent résulter presque toujours du réveil d'une syphilis oculaire : c'est manifestement le cas de l'irido-choroïdite du malade de PRÉLAT, de la névrite optique avec paralysie de la sixième paire du malade de BOURDIER. Il ne reste, à notre connaissance, à part le cas de KENNEDY déjà cité, qu'une observation de TERRIEN qui concerne un malade suivi tout d'abord par BAILLIART :

Quelques heures après une primo-injection, le sujet se plaint de troubles oculaires qui s'aggravent rapidement. Le lendemain, il ne voit plus rien. Au bout de quatre jours, la vision revient, mais très incomplètement. L'acuité est de $4/10$, le champ visuel très rétréci, surtout pour les couleurs. Les papilles sont blanchâtres, à bords estompés. Quelques années plus tard, la cécité est presque complète. Le fond d'œil montre une atrophie optique, avec quelques bavures autour de la papille et le long des vaisseaux, indice d'une neuro-rétinite antérieure.

VI. — RÉACTIONS MÉNINGÉES

Les cas de réaction méningée post-vaccinothérapique sont, par contre, fréquents. Nous les avons déjà signalés, chemin faisant, quand elles accompagnaient des troubles nerveux. Ici, pas plus que pour les réactions méningées post-sérothérapiques, il ne semble y avoir de rapports constants entre l'intensité des accidents nerveux et les anomalies du liquide céphalo-rachidien. Cependant, une nette dissociation albumino-cytologique est trouvée dans les cas de syndrome de Landry observés par GUILLAIN et BARRÉ, par LÉRI et BOVIN : 0 gr. 75 d'albumine pour 15 lymphocytes chez le premier malade, 2 gr. d'albumine pour 3 lymphocytes chez le second. C'est la même dissociation chez le malade

d'ALAJOUANINE, FRIBOURG-BLANC et GAUTHIER, au cours de troubles poliomyélitiques : 1 gr. 20 d'albumine pour 7,2 lymphocytes. Mais une telle altération du liquide n'est pas constante, puisque le résultat de la ponction lombaire est normal dans les cas étudiés par SICARD, dans le cas de DUTIL (pseudo-tabès), dans celui, pourtant mortel de GAYLE et BOWEN. Enfin, c'est au contraire une réaction cellulaire que l'on trouve dans l'accident hémiplégique vu par ROUSSY : il y avait une lymphocytose assez prononcée, quelques cellules endothéliales, sans hyperalbuminose.

D'ailleurs, des *réactions méningées cliniques et biologiques* ont été souvent constatées, indépendamment de toute manifestation nerveuse. C'est ainsi que de MANSARY a observé plusieurs fois, après les vaccinations antityphoïdiques, des symptômes méningés qui l'ont incité à pratiquer une ponction lombaire. Il a trouvé, dans des cas assez nombreux, une lymphocytose discrète, mais nettement pathologique, dont il n'a pu préciser la durée, n'ayant pas fait de ponctions successives. De même, de LAVERGNE, chez deux malades ayant fait une réaction vaccinale et générale assez forte, trouve 0 gr. 30 d'albumine et 26 lymphocytes chez l'un, 0 gr. 20 d'albumine et 17 lymphocytes chez l'autre ; le sucre est normal. Avec de LAVERGNE, nous rapprocherons ces faits des modifications du même type observées au cours des réactions sériques : ces modifications du liquide rachidien semblent, dans les deux cas, être la traduction d'un état de choc. Ajoutons que SICARD a signalé l'apparition transitoire d'une hyperalbuminose à 0 gr. 50 ou 0 gr. 60, et d'une hyperlymphocytose modérée dans le liquide céphalo-rachidien des sujets soumis au choc peptonique ou nucléino-sodique, et cela dans les heures qui suivent le frisson et les tremblements.

Nous terminerons par l'observation exceptionnelle de MOUSSAUD et WEISSENBACH, qui a trait à un état méningé aigu, avec réaction puriforme aseptique du liquide céphalo-rachidien.

La première injection de T.A.B. n'entraîne qu'un peu de fatigue et de céphalée transitoire. La seconde provoque une vive réaction générale, avec de la céphalée et des vomissements. La troisième déclenche également une violente réaction générale, accompagnée le lendemain de céphalée violente, d'agitation délirante, d'un signe de Kernig. Bientôt le syndrome méningé est complet. Il existe de l'herpès. La ponction lombaire montre un liquide puriforme, formé de polynucléaires très peu altérés et d'assez nombreuses cellules endothéliales. L'albumine est normale. La guérison est complète en une dizaine de jours.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET CONCLUSIONS

Ainsi, les injections vaccinales sont susceptibles d'entraîner des réactions nerveuses et méningées qu'il est utile de connaître. Comme la maladie sérique, à laquelle NOBÉCOURT et PEYRE la comparent, la « maladie vaccinale » (suivant l'expression de ces auteurs), comporte des manifestations nerveuses. Elles sont heureusement exceptionnelles et par cela même, encore peu étudiées. Mais si l'on parvenait à éclaircir leur pathogénie, à préciser leur mécanisme de production, on aurait pénétré plus avant dans les problèmes si complexes des réactions individuelles à l'introduction d'une albumine étrangère et du retentissement nerveux des phénomènes de choc.

Car nous croyons avoir suffisamment montré, au début de ce chapitre, que c'est bien d'une *réaction individuelle d'intolérance* qu'il s'agit ici. Les accidents nerveux de la vaccinothérapie ne sont pas des accidents toxiques. Et quand on emploie, comme nous l'avons fait plusieurs fois, le terme d'« hypersensibilité », il faut se garder d'une interprétation erronée. Certains sujets font des accidents nerveux, non parce qu'ils sont sensibles à une dose très faible de vaccin — à la manière d'un organisme dont la résistance a fléchi, ou dont le seuil d'action du toxique aurait été abaissé. Non, ce n'est pas ici une question de doses, mais une différence dans la *nature même* des accidents. Les accidents nerveux de la vaccinothérapie ne sont pas « subis par l'organisme » (TZANCK), mais représentent au contraire une réaction biologique active d'intolérance.

C'est une intolérance nerveuse spécifique. Aussi peut-on se demander, avec ETIENNE et GERBAULT, quel est au juste la substance nocive, le « réactogène ». Les accidents sont-ils déclenchés par les éléments microbiens spécifiques ? Ou le vaccin agit-il simplement comme matière protéique banale ? L'absence d'accidents après les diverses protéinothérapies, leur rareté après les vaccinothérapies communes, leur fréquence plus grande après vaccination antityphoparatyphique, semblent bien montrer que la spécificité microbienne ou toxinique est, le plus souvent, en cause. Mais ce n'est probablement là que l'éventualité la plus fréquente. Dans le cas de la vaccination antirabique par un virus tué, les accidents nerveux sont peut-être dus au pouvoir antigène du virus, mais plus probablement (REMLINGER) au support organique de ce virus. Ainsi, de même que l'on observe parfois des manifestations du type sérique sans qu'un sérum hétérogène soit en cause (paralysies au cours de l'œdème de Quincke et de l'urticaire ; éruptions urticariennes accompagnant les accidents nerveux de la vaccinothérapie [KENNEDY, J. OLMER et PAILLAS ; J. CATHALA et P. de FONT-RÉAULX]), de même il existe exceptionnellement des accidents de choc nerveux post-vaccinothérapiques pour lesquels les éléments spécifiques toxini-ques ou virulents n'entrent pas en ligne de compte.

L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE des complications nerveuses de la vaccinothérapie nous est encore à peu près inconnue. Seuls nous guident les cas mortels de GUILLAIN et BARRÉ, de GAYLE et BOWEN, de DIVRY, MOREAU et ORY. Les deux premiers ont trait à un syndrome de Landry rapidement mortel, déclenché par une réinjection de vaccin T. A. B. Les constatations macroscopiques — les seules possibles étant données les circons-

tances de guerre — sont totalement négatives dans le cas de GUILLAIN et BARRÉ.

GAYLE et BOWEN trouvent à l'autopsie de leur malade un névraxe légèrement congestionné dans son ensemble ; une légère dilatation des vaisseaux ; un aspect un peu gonflé et congestionné des nerfs périphériques. L'examen histologique montre, par places, que les vaisseaux sont dilatés, mais sans altération de leur structure ni infiltration périvasculaire. Surtout, les cellules motrices des cornes antérieures de la moelle apparaissent gonflées et irrégulières, sans signe d'inflammation ni infiltration de cellules rondes ; les nerfs périphériques, à leur émergence, présentent des lésions dégénératives, œdémateuses et congestives marquées.

Dans le cas de quadriplégie à évolution foudroyante de DIVRY, MOREAU et ORY, l'autopsie montre des lésions étendues et destructives, maximum au niveau du renflement cervical, se prolongeant en s'atténuant vers la moelle dorsale et la moelle cervicale supérieure. Il s'agit d'un ramollissement aigu massif, bouleversant complètement l'architecture de la moitié gauche de la moelle, s'accompagnant d'un foyer hémorragique dans la corne antérieure. Le côté droit est moins atteint.

Les colorations électives ne révèlent pas de lésions vasculaires importantes. De rares vaisseaux thrombosés, infarcis de polynucléaires, se voient au voisinage du foyer hémorragique. Mais les lésions de malacie sont considérables, débordant de beaucoup le foyer hémorragique. Par places, la nécrose est complète, rendant les éléments nerveux méconnaissables. Là où une certaine structure est conservée, les altérations sont très marquées et prédominent sur la substance blanche, en particulier les cordons postérieurs. On observe une fonte myélinique, des lésions des cylindres-axes.

Cette observation est unique, aussi bien par son histoire que par ses constatations histologiques. Aussi, ce n'est pas sans quelques réserves que nous nous appuyons sur elle pour progresser dans la connaissance des lésions nerveuses post-vaccinothérapiques. Ici, la nécrose massive, portant sur tous les éléments de la moelle, est l'élément primordial. Or, c'est également la nécrose, on le sait qui, dans les tests cutanés au cours des maladies infectieuses, est la signature histologique des états d'hypersensibilité, d'intolérance (A. SÉZARY). On peut voir là un rapprochement entre les réactions de la peau et celles du tissu nerveux, et en tirer argument pour penser que les lésions observées par DIVRY sont bien des lésions réactionnelles d'intolérance.

D'autre part, DIVRY et ses collaborateurs insistent sur la ressemblance des lésions médullaires de leur malade avec celles que l'on observe à la suite de violents traumatismes rachidiens, sans lésion de la dure-mère. A côté des lésions d'hématomyélie, qui seraient les plus fréquentes dans les commotions médullaires par projectile de guerre (GUILLAIN) il est de fait que les foyers de nécrose aiguë, décrits par J. LHERMITTE, par BORCHARDT, par HENNEBERG, etc..., ont les plus grandes analogies avec le compte rendu nécropsique de DIVRY. Dans les deux cas, dans le traumatisme comme dans le choc vaccinal, il faudrait envisager, à côté du facteur vasculaire, un retentissement direct sur les éléments nerveux les plus sensibles. Il nous semble que seule une altération primitive du système sympathique soit capable de déclencher de telles lésions.

Pour ce qui est des atteintes nerveuses périphériques, des cas de syndrome de LANDRY, de névrite optique, il y a tout lieu de croire que les lésions ne sont pas très différentes de celles qui existent dans les paralysies sériques. Si l'on se laisse guider par la clinique, on peut

penser que la réaction fluxionnaire et hémorragique est moins marquée, mais que les éléments cellulaires peuvent être directement atteints. Les constatations anatomiques que nous venons de rapporter plaident en ce sens.

Enfin, nous avons déjà parlé du mécanisme vasculaire des troubles cérébraux. Quel que soit le point de départ exact de ces perturbations vasculaires, elles aboutissent souvent à la constitution d'un foyer de ramollissement, associé ou non à des hémorragies. L'évolution ultérieure ne présente, naturellement, rien de spécifique par rapport à la cause qui a produit ce foyer; elle est régressive, ou se fixe en un syndrome résiduel permanent.

Cependant, dans des cas exceptionnels, l'état du malade s'aggrave avec le temps. Ce peut être seulement en raison d'une conséquence indirecte des lésions post-vaccinales, tels les cas de syringomyélie des malades de GUILLAIN et de LUERMITTE. L'explication est moins aisée dans le cas d'ETIENNE, CORNIL et FRANCFORT, où, au cours des années qui suivent une réaction nerveuse immédiate, on voit se répéter des crises convulsives, et apparaître un syndrome de l'artère cérébrale postérieure. La vaccinothérapie aurait-elle entraîné une thrombose progressive, comme le pensent ces auteurs ? Enfin dans notre observation personnelle (observation III, J. CATHALA et P. DE FONT-RÉAULX), on voit, après des accidents nerveux immédiats singulièrement violents, un syndrome lenticulaire s'installer lentement, en plus de dix ans, comme si certains éléments cellulaires du système lenticulaire, fragilisés par la réaction fluxionnaire d'intolérance vaccinale, avaient subi ultérieurement la lente désintégration progressive qui caractérise les dégénérescences abiotrophiques.

Les accidents nerveux de la vaccinothérapie représentent un bel exemple du retentissement nerveux des phénomènes de choc. La notion de choc vaccinal ressort parfois avec évidence des signes généraux qui accompagnent les troubles nerveux. Même quand les accidents nerveux sont isolés, ils peuvent être graves et, dans quelques cas, mortels. C'est qu'à côté des phénomènes réactionnels œdémateux et hémorragiques, le choc se montre capable de provoquer une nécrose aiguë ou une lente dégénérescence des cellules nerveuses.

CHAPITRE V

LA PART DES PHÉNOMÈNES DE CHOC DANS CERTAINS ACCIDENTS NERVEUX DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ET DES MALADIES INFECTIEUSES

Nous avons pris la maladie de Quincke, la sérothérapie, la vaccinothérapie, comme exemples d'états de choc retentissant éventuellement sur le système nerveux et y produisant des troubles plus ou moins durables, plus ou moins graves, exceptionnellement mortels. C'est à dessein que nous avons pris ces trois exemples dans cet ordre, afin, en quelque sorte, de graduer la difficulté. Les phénomènes de choc, de colloïdoclasie, d'intolérance, à peu près purs dans la maladie de Quincke, étaient associés, dans les deux autres exemples-types, à l'action éventuelle d'un sérum antitoxique ou de corps microbiens toxiques. Il était donc déjà plus difficile de montrer que les accidents nerveux de la sérothérapie et de la vaccinothérapie n'étaient pas des manifestations toxiques, mais résultaient de la réaction brutale et individuelle à un état de choc.

Les mêmes phénomènes d'intolérance nerveuses ne sont-ils pas, pour une part, dans certains accidents de la chimiothérapie, dans certaines intoxications (ou considérées, jusque là, comme telles), dans certaines complications cérébrales des maladies infectieuses ?

La réponse ne saurait, évidemment, être générale. Chaque cas doit être discuté avec toutes les données qui lui sont propres. On ne pourra procéder que par analogie, par recoupements, par comparaison avec des troubles dont la nature réactionnelle, « hyperergique », est considérée comme démontrée. Mais il ne s'agit pas là de recherches purement spéculatives. Une plus exacte compréhension de certains troubles nerveux peut faire mettre en jeu une thérapeutique plus adéquate. Dans certains cas, d'ailleurs, c'est la thérapeutique qui est en avance sur la théorie ; et les considérations pathogéniques ne viennent qu'après, pour essayer d'expliquer le succès.

Nous ne pouvons nous arrêter longuement à l'étude de la part de l'intolérance dans les troubles nerveux provoqués par des agressions physico-chimiques ou infectieuses. Il est encore trop tôt, et nous risquerions d'accumuler surtout des hypothèses hasardées. Notre but est, ici, de prendre quelques exemples dans divers domaines, pour faire ressortir certains caractères qui militent en faveur d'un processus individuel d'intolérance.

ENCÉPHALOPATHIE ARSÉNOBENZOLIQUE

On connaît bien, malgré leur rareté, ces accidents dramatiques qui surviennent deux ou trois jours après une injection d'arsénobenzol et auxquels MILIAN a donné le nom d'*apoplexie séreuse*. Le sujet se plaint

brusquement de céphalée violente. Il a des vomissements qui, parfois, deviennent sanglants. La température s'élève, la pression artérielle augmente, le pouls reste normal. Bientôt, l'agitation est violente, Le malade est pris de crises épileptiformes qui se répètent, deviennent subintrantes. Quelques heures après, il tombe dans le coma et il meurt.

A l'autopsie, on trouve une vaso-dilatation intense des différents viscères, et particulièrement des centres nerveux. L'œdème cérébral s'accompagne de suffusions sanguines multiples, d'hémorragies miliaires voisinant parfois avec de petits foyers de ramollissement.

Cet accident redoutable, heureusement exceptionnel, ne semble pas être d'ordre toxique. Il s'apparente plutôt à la crise nitritoïde. On admet que cette dernière est due à une réaction du système sympathique vis-à-vis du novar. Peut-être également, l'atteinte du sympathique cérébral est-elle en cause dans l'apoplexie séreuse et explique-t-elle le brusque déséquilibre vasomoteur. Le fait que les accidents ne se déclenchent qu'après deux ou trois jours de latence ne va pas à l'encontre de cette hypothèse : ne voyons-nous pas les accidents nerveux de la vaccinothérapie, et plus encore de la sérothérapie, éclater brusquement après un intervalle libre, une sorte d'« incubation », qui peut dépasser plusieurs jours ?

Si les conditions d'apparition de cette encéphalopathie arsenicale portent à admettre un mécanisme sympathique, donc s'apparentant à celui des états de choc, il est intéressant de remarquer que quelques-uns des aspects de ces accidents cérébraux se rapprochent beaucoup des accidents que nous avons décrits au cours des phénomènes de choc.

C'est ainsi, qu'une observation de CHAVANY et FOURNAY nous montre une malade dans un état des plus gra-

ves, avec coma profond, déviation conjuguée de la tête et des yeux, signe habituellement caractéristique d'une lésion cérébrale en foyer. La guérison est cependant rapide et complète. Il faut donc que les lésions aient été purement œdémateuses, sans atteinte cellulaire ni vasculaire définitive. Comment ne pas comparer ce cas avec certains accidents cérébraux de la maladie de Quincke ?

Chez une autre malade, dont l'histoire a été rapportée par SÉZARY et DURUY, la guérison est également obtenue, après un coma de quatre jours. Mais cette fois, il persiste des séquelles rappelant, dans une certaine mesure, un tableau de sclérose en plaques.

On voit, ainsi, que le même processus est capable d'entraîner une guérison complète ou des séquelles définitives. On remarque, d'autre part, que ces lésions, pourtant déterminées par une réaction d'ordre général, sont susceptibles d'une certaine systématisation, tout au moins dans leur extériorisation clinique. Ce sont encore là des points de contact avec les manifestations nerveuses les plus caractéristiques consécutives à des états de choc.

INTOXICATIONS

« Les accidents cérébraux d'origine médicamenteuse, écrivent ALAJOUANINE et THUREL, ne semblent pas être le fait d'une action toxique sur les cellules nerveuses. Ils sont en général, déclenchés par des doses non toxiques, et, par ailleurs, les mêmes accidents peuvent être provoquée par des substances non toxiques, même à doses élevées. Il ne s'agit pas d'une intoxication, mais d'une intolérance de l'organisme, et celle-ci se manifeste soit par des troubles vaso-moteurs céré-

braux, soit par des perturbations de la circulation générale, susceptibles de retentir à leur tour sur la circulation cérébrale. Beaucoup d'accidents cérébraux d'origine médicamenteuse doivent être attribués à un choc anaphylactique et aux perturbations circulatoires qui l'accompagnent ; parmi celles-ci, l'affaissement tensionnel est au premier plan ».

Sans suivre complètement ces auteurs dans la place primordiale qu'ils font ici au retentissement encéphalique des troubles circulatoires cérébraux (nous en avons donné plus haut les raisons), nous souscrivons entièrement à cette conception d'ALAJOUANINE et de THUREL : ils attribuent, dans la pathologie nerveuse, la part qui leur revient aux « réactions individuelles à type d'intolérances cérébrales » de TZANCK.

Les troubles nerveux de L'INTOXICATION OXY-CARBONÉE sont un exemple démonstratif.

Ils succèdent rarement à des signes graves d'intoxication. Ils sont imprévisibles et n'ont pas la symétrie des paralysies toxiques. D'ailleurs, l'oxyde de carbone n'est pas, à proprement parler, une substance toxique. Il prive l'organisme de l'oxygène qui lui est nécessaire, en bloquant l'hémoglobine. CROUZON conclut de l'étude de ces névrites : « On ne trouve ni dans les constatations anatomiques ni dans les constatations expérimentales des arguments qui autorisent à ranger les lésions de nerfs, survenues chez les sujets empoisonnés par l'oxyde de carbone, dans le groupe des polynévrites toxiques ou infectieuses ». Et G. GUILLAIN insiste sur les troubles vaso-moteurs d'origine sympathique. Ils seraient pour lui, à l'origine des hémorragies capil-

lares et des œdèmes développés au niveau des gaines péri-nervéuses.

Le rapprochement ne s'impose-t-il pas avec les paralysies post-sérothérapiques ?

Bien curieux sont également les troubles cérébraux de l'intoxication oxycarbonée. Ils sont beaucoup plus sérieux que les atteintes périphériques. Des lésions durables peuvent se constituer, à tel point que COMBY pense que l'intoxication chronique est susceptible de provoquer une véritable encéphalite oxycarbonée. Parfois, la systématisation des lésions est très grande, s'extériorisant, par exemple, par syndrome parkinsonien (MACKEY).

BIEN D'AUTRES SUBSTANCES sont capables de retentir sur le système nerveux par un processus qui semble différent de l'intoxication. C'est ce que pensent TZANCK, PAUTRAT et H.-P. KLOTZ, dans une étude pathogénique des polynévrites dites « toxiques ». Ils concluent que « l'intolérance nerveuse est le mécanisme par lequel un corps soit non toxique, soit toxique, mais agissant alors à doses nettement infra-toxiques, détermine une réaction individuelle, propre à chaque sujet, non reproductible chez l'animal et non proportionnelle aux doses ».

Mais méfions-nous. Prenons garde d'étendre, outre mesure, le cadre de l'intolérance, en donnant une importance trop grande au fait que la dose déclenchant les accidents est très faible, « nettement infra-toxique ». Il faut tenir grand compte des susceptibilités individuelles ; il faut savoir que, chez certains sujets, par abaissement du seuil toxique, par fragilisation antérieure de l'organisme, un médicament peut produire des accidents toxiques à des doses parfaitement supportées en général. Notre maître A. SÉZARY en a donné avec nous

une démonstration frappante par l'étude des conditions d'apparition d'une névrite optique chez les sujets traités par les sels d'arsenic pentavalent. Même avec une posologie prudente, une névrite optique risque de se produire si le nerf optique était fragilisé par une maladie antérieure, par une infection nerveuse qui frappe souvent le nerf optique, ou, par une tare viscérale importante.

Terminons en citant quelques exemples.

TZANCK, MALLET et Mlle ABADI rapportent l'histoire d'un homme qui avait été interné pour un accès maniacal-dépressif. Six ans plus tard, une injection de *novocaïne* déclenche presque immédiatement une nouvelle crise transitoire « comme si la novocaïne avait joué le rôle d'un test révélateur de la prédisposition individuelle du sujet ». Citons également deux observations toutes récentes de SCHMIDT et BILLING.

Sur 178 thoracoplasties, SCHMIDT et BILLING ont eu deux fois l'occasion d'observer une paraplégie qui, dans un cas, évolua vers la mort. Dans les deux cas, l'intervention avait été pratiquée sous anesthésie locale à la novocaïne et des doses assez élevées de morphine avaient été utilisées dans les suites opératoires.

Chez le premier malade, les phénomènes se sont manifestés quatre jours après l'intervention. Rapidement s'est établie une paralysie motrice et sensitive complète correspondant à une myélite transverse au niveau de D 6, tandis que la température montait à 40° et que le pouls s'élevait à 136 pulsations. En trente heures, le malade succombait avec tous les signes d'une paralysie ascendante. A l'autopsie, il n'existait ni mal de Pott, ni tumeur médullaire, ni méningite ; l'examen histologique montre l'existence d'une myélite aiguë de nature indéterminée.

Dans le deuxième cas, les mêmes phénomènes ont débuté quarante-huit heures après la thoracoplastie. Mais la paraplégie s'est rapidement atténuée pour faire place à de simples phénomènes

parétiques ; et, au bout d'une semaine, tout était revenu à la normale.

Nous ne voudrions pas avoir l'air de réunir, sous le vocable d'intolérance nerveuse, les faits les plus disparates, dont le seul point commun paraît être, au premier abord, leur commune obscurité et leur allure quelque peu mystérieuse. Nous avons seulement tenté de faire des rapprochements, de noter les circonstances étiologiques semblables apparemment exemptes de facteurs toxiques ou infectieux. La pathologie générale nous fournit tous les jours des exemples d'effets semblant disproportionnés aux causes. Parfois, c'est parce qu'un chaînon intermédiaire nous manque ; parce qu'une atteinte même minime, même seulement fonctionnelle, d'un organe essentiel a déclenché des conséquences graves, seules visibles du clinicien. (A cet égard, la facilité un peu déconcertante avec laquelle on s'attaque chez l'homme, au système sympathique — dont nous ne faisons qu'entrevoir les réactions — pourrait réserver des surprises). Parfois, c'est parce que nous méconnaissons le mécanisme du trouble observé, et que *nous cherchons en un facteur toxique ou infectieux une explication qui est, en réalité, d'ordre réactionnel et individuel*. C'est sur quoi nous avons voulu attirer l'attention ici, afin de marquer une orientation qui peut être fructueuse.

MALADIES INFECTIEUSES

S'il est difficile de dire la part des réactions nerveuses d'intolérance dans les accidents nerveux consécutifs à une agression physio-chimique, la question est encore moins avancée au cours des maladies infectieuses.

Et pourtant, c'est le problème qui se pose avec le plus d'acuité.

Nous avons dit, dès le début de ce travail, que ce sujet était aujourd'hui trop complexe pour pouvoir être abordé de front. Il est bien vrai que les encéphalites des fièvres éruptives, que certaines formes de sclérose en plaques ont toutes les apparences de réactions allergiques centrales. De là à faire de certaines encéphalites démyélinisantes un syndrome, une manière de réagir spéciale du névraxe à l'égard d'agressions les plus diverses, il n'y a qu'un pas.

Mais ce pas, il serait prématuré de le franchir. La similitude frappante que ces différentes encéphalomyélites secondaires ont entre elles s'explique facilement par l'hypothèse d'un même « virus de sortie » surajouté à l'infection primitive.

Toute conclusion est donc, à l'heure actuelle, impossible.

On trouvera même, peut-être, que nous n'avons pas, pour expliquer certains accidents de chocs étudiés dans les chapitres précédents, fait la part d'un éventuel « *virus de sortie* ». On pourrait, en effet, se demander si certains syndromes de Landry consécutifs à la sérothérapie ou à la vaccinothérapie ne sont pas, en réalité, d'origine infectieuse. Nous ne le croyons pas. Il existe, en effet, une telle gamme ininterrompue de manifestations nerveuses, depuis la simple paralysie tronculaire jusqu'à l'encéphalomyélite aiguë, en passant par les troubles polynévritiques et myélitiques, que l'intervention d'un facteur infectieux nous semble à rejeter. Qui songerait à rendre responsable des paralysies sériques classiques un hypothétique virus de sortie ? Doit-on incriminer un processus différent parce que les lésions ne sont plus radiculaires et tronculaires, mais médullaires ou encéphaliques ?

Dans quelques cas particuliers exceptionnels, l'intervention de phénomènes de choc manifeste son importance au cours d'une infection nerveuse, non pas en provoquant de toutes pièces des lésions nerveuses, mais en les modifiant, *en les remaniant dans un sens favorable ou défavorable.*

C'est ainsi que dans la PARALYSIE GÉNÉRALE, on observe des poussées aiguës sous des influences qui nous échappent presque toujours. Mais la malariathérapie (ainsi que les sels arsenicaux pentavalents) est venue transformer le pronostic de l'affection, en même temps qu'elle jetait un jour nouveau sur sa pathogénie. La réaction du terrain se montre primordiale, et sa modification par la thérapeutique de choc a des effets bien-faisants. La même remarque a été faite par A. SÉZARY et A. BARRÉ à propos de l'érythrodermie arsenicale apparue chez les paralytiques généraux : cette réaction d'intolérance cutanée a souvent l'effet le plus heureux sur les troubles nerveux.

Ainsi, indirectement, se trouve prouvé l'effet du choc sur le système nerveux. Il amène parfois des modifications profondes que nous ne connaissons que par leurs conséquences. Il est capable de guérir. Il peut aussi aggraver, et, à lui seul, être nocif.

C'est à des considérations analogues que TINEL et BOLGERT aboutissent dans leur étude du traitement des *polynévrites* par des chocs.

LA SCLÉROSE EN PLAQUES nous fournit un exemple analogue. Son origine virulente est généralement admise, quoiqu'on n'ait pu, jusqu'ici, en donner aucune preuve directe. Ici également, les thérapeutiques de choc ont parfois un effet favorable indéniable. Mais

cependant, l'arme est à double tranchant. MUSSIO-FOURNIER a vu apparaître transitoirement de nouveaux symptômes nerveux chez un malade atteint de sclérose en plaques, après chaque injection intraveineuse de vaccin antityphoïdique. Et en utilisant du liquide céphalo-rachidien de malades « fixés », COURNAND a observé, à la troisième injection intra-rachidienne, une brusque hémorragie méningée qu'il attribue à un choc.

Enfin, s'il est une maladie dont il serait intéressant d'étudier les manifestations nerveuses dans l'esprit de ce travail, c'est bien LE PALUDISME. Ses crises étant considérées, depuis ABRAMI et SENCERT, comme de nature colloïdoclasique, le paludisme doit être un terrain de choix pour l'étude anatomo-clinique des manifestations nerveuses de choc.

Nous n'avons pu entreprendre de telles recherches. Signalons seulement que dans quelques accidents nerveux palustres, nous avons été frappé par la coïncidence d'urticaire. D'autre part, dans sa thèse, inspirée par MONIER-VINARD, BROSSIER signale des localisations nerveuses multiples, dont certaines, systématisées, évoquent l'idée d'une sclérose en plaques. Tenant compte du profond désordre humoral créé par l'infection palustre et des modifications importantes de la crase sanguine, il rapproche ces désordres nerveux de ceux qui surviennent au cours des anémies pernicieuses. Le rapprochement avec les manifestations nerveuses de la maladie sérique nous semble encore plus suggestif.

CHAPITRE VI

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE IDÉES DIRECTRICES — RÉSULTATS

Le retentissement nerveux des phénomènes de choc peut, dès aujourd'hui, être tenu pour une réalité avec laquelle il faut compter. Trop de faits s'accumulent, divers, mais concordants ; la comparaison avec les autres intolérances tissulaires est trop suggestive ; la voie ainsi ouverte semble être trop riche de promesses pour que nous ne tentions pas, dans ce travail, de faire le point de nos connaissances, d'abord ; de nous appuyer sur nos constatations expérimentales pour progresser, ensuite.

L'inconnu est encore grand et bien des problèmes restent obscurs. La clinique a été notre meilleur et presque notre seul guide pour établir la réalité du retentissement des phénomènes de choc sur le système nerveux. Mais quelle vision d'ensemble pouvons-nous avoir des causes déclenchantes du choc, de l'anatomie pathologique des lésions nerveuses, et surtout du mécanisme pathogénique des accidents ?

Si nous savons parfois assez bien ce qui déclenche le choc — sérum hétérogène, protéines microbiennes, brusque destruction globulaire par les hématozoaires —, sommes-nous parfaitement sûrs que les antitoxines du sérum, les toxines du vaccin, les troubles apportés au sein du système réticulo-endothélial par la masse des hématozoaires ont un rôle absolument nul ? S'il ne s'agit pas de sensibilisation vraie du tissu nerveux, peut-être s'agit-il de fragilisation, d'atteinte inapparente, mais capable d'orienter, en quelque sorte, les manifestations du choc vers le système nerveux.

Pouvons-nous prétendre connaître réellement les troubles anatomo-pathologiques résultant de l'intolérance nerveuse ? Nous avons bien rapporté en détail des constatations nécropsiques. Mais combien peu nombreuses. Et concernant presque toujours des cas rares, aux manifestations nerveuses exceptionnelles. Les lésions des classiques paralysies post-sérothérapiques, avec atteinte dissociée du plexus brachial, restent encore à décrire. Nous sommes certain qu'il existe, à l'origine de ces divers troubles nerveux provoqués par un choc, des lésions congestives, œdémateuses, hémorragiques, et peut-être aussi des lésions cellulaires dégénératives. Mais les lésions toxiques sont-elles toujours absentes ? Associent-elles alors la spécificité qu'elles tiennent de leur origine aux lésions réactionnelles non spécifiques du choc ?

Mais la connaissance du facteur déclenchant le choc et celle des lésions nerveuses produites ne seraient pas encore suffisantes pour nous faire pénétrer dans le mécanisme pathogénique des accidents. Or c'est là le point essentiel. La cause provocatrice se présente ici presque comme une cause occasionnelle et de second plan. Les lésions ne sont qu'une résultante. Ce qu'il faudrait surtout connaître, c'est l'ensemble des circonstances qui

font qu'à tel moment précis, un sujet réagit à une cause d'une façon absolument nouvelle et inhabituelle. C'est l'étude du terrain, certes, qui s'avère ici primordiale ; mais en comprenant dans ce terme non seulement ce qui fait l'individualité du sujet par rapport aux autres hommes, mais aussi ce qui fait qu'à un moment donné, le sujet n'est plus tout à fait ce qu'il était, puisqu'il réagit différemment à une même cause.

C'est surtout par l'expérimentation que l'on s'est efforcé de répondre à ces questions.

Pour notre part, nous avons d'abord, comme d'autres expérimentateurs, étudié le retentissement sur le système nerveux des états de choc variés, anaphylactiques ou protéiniques. Puis, frappé de la rareté et de l'inconstance des lésions nerveuses dans le choc déclenché par une excitation générale et connaissant le rôle du système neuro-végétatif dans les phénomènes d'hypersensibilité, nous avons cherché à porter directement l'excitation au niveau du sympathique cervical. Une barrière semblait encore s'opposer à l'action du choc, et protéger le système nerveux. Nous dirons comment nous avons essayé de faire disparaître cet obstacle au retentissement nerveux des phénomènes de choc.

I. — LES LÉSIONS NERVEUSES PROVOQUÉES EXPÉRIMENTALEMENT PAR LES CHOCS DU TYPE ANAPHYLACTIQUE

A) ANAPHYLAXIE AIGÜE

Les lésions des animaux morts en état de choc anaphylactique ont été étudiées tout d'abord par RICHET dès 1902. Il ne constata que des lésions hémorragiques des divers organes et notamment de tout le tractus gastro-intestinal. Les recherches minutieuses de ROSENAU et ANDERSON, d'OTTO, de GAY et SOUTHARD ne font que préciser l'importance des troubles vaso-moteurs, et que confirmer la localisation prépondérante des suffusions hémorragiques dans les muqueuses gastrique et intestinale. Des lésions nerveuses centrales, il est à peine question. FAURE-BEAULIEU et VILLARET (cités par COURMONT), chez quatre chiens morts d'anaphylaxie aiguë, ne trouvent rien au système nerveux.

Cependant, RACHMANOW, A. LUMIÈRE, FEUILLIÉ et THIERS, ayant examiné spécialement le système nerveux des animaux en état d'anaphylaxie aiguë, apportent des constatations histologiques précises.

RACHMANOW sensibilise le cobaye avec du liquide hydatique ou du liquide ascaridien. Il note l'absence de la moindre lésion du système nerveux central lorsque l'animal succombe à l'anaphylaxie suraiguë. Par contre, ayant diminué les doses déchaînantes, il trouve des lésions dans le névraxe des animaux chez lesquels les

phénomènes anaphylactiques ont duré vingt-cinq minutes à une heure et plus :

Ces lésions, toujours plus intenses dans la moelle que dans le cerveau, consistent en un certain degré de chromatolyse, en l'apparition dans le protoplasma d'un grand nombre de fines granulations qui se groupent parfois en réticulum tellement serré que la cellule en devient opaque. Le noyau se déplace à la périphérie et se ratatine dans les formes graves ; les neurofibrilles peuvent alors disparaître complètement. Les cellules de la névroglie sont également atteintes, leurs noyaux sont souvent picnotiques ; dans les formes sévères, on peut même retrouver des éléments neurogliaux amiboïdes du type décrit par ALZHEIMER. L'auteur, enfin, signale par places un léger degré de neuronophagie.

Chez les cobayes sensibilisés au sérum de cheval, des lésions absolument superposables ont été constatées par RACHMANOW. Il conclut que *les lésions du névraxe, minimales lorsque l'animal succombe en trois à dix minutes à l'injection d'épreuve, se montrent par contre très importantes quand les accidents anaphylactiques graves durent un certain temps*. L'auteur ajoute, enfin — mais sans en fournir la démonstration —, que lorsque l'animal se remet de la crise anaphylactique, la réparation de la cellule nerveuse commence aussitôt.

Ce ne sont pas des lésions cellulaires que A. LUMIÈRE met en évidence dans l'anaphylaxie aiguë, mais des lésions vasculaires. Il opère sur le cobaye, et provoque des chocs plus ou moins graves en injectant dans la circulation un antigène déchainant ou un flocculat. Il insiste sur les précautions à prendre pour éviter les altérations dues aux méthodes employées pour sacrifier l'animal. Il est certain que les traumatismes cervicaux ou craniens, que l'asphyxie, doivent être absolument proscrits :

Dans le choc suraigu avec mort en quelques minutes, les centres nerveux sont hyperhémisés et présentent, le plus souvent, quelques petits foyers hémorragiques. On trouve aussi parfois du sang dans les ventricules latéraux.

Lorsque la dose déchainante est suffisamment réduite pour que l'animal ne succombe qu'après plus d'un quart d'heure, on ne

rencontre plus d'hémorragies, mais les capillaires sont dilatés. Cet état congestif peut persister assez longtemps ; c'est ainsi que dans les chocs subaigus, n'entraînant la mort qu'au bout de vingt-quatre heures, cette congestion se retrouve encore.

Si la dose seconde est diminuée au point de permettre à l'animal de survivre, et qu'on le sacrifie vingt-quatre heures après l'injection déchainante, la même vaso-dilatation subsiste.

Qu'il s'agisse d'anaphylaxie proprement dite ou de chocs anaphylactoïdes provoqués par des précipités floculés inertes, les lésions cérébrales, d'après A. LUMIÈRE, sont les mêmes.

D'autre part, FEUILLÉ et THIERS provoquent des chocs répétés chez le chien, en injectant dans les veines de la peptone de Witte à raison de 0 gr. 10 par kilogramme :

Deux jours après la cinquième injection, l'animal est sacrifié. L'encéphale est indemne. Mais il existe une *infiltration lymphocytaire intense* de la pie-mère et des espaces sous-arachnoïdiens de la région lombaire, particulièrement dans les culs-de-sacs méningés des racines. Les auteurs soulignent l'absence d'altération vasculaire ou péri-vasculaire.

On ne manquera pas de relever quelques divergences dans les descriptions de ces faits expérimentaux. Mais toutes ces constatations ont leur valeur. *Dans l'anaphylaxie aiguë, on peut trouver, dans le système nerveux central, des lésions congestives et hémorragiques, des altérations cellulaires.* Mais elles sont inconstantes, variables d'un animal à un autre et bien moins apparentes que les suffusions hémorragiques du système gastro-intestinal.

On peut donc remarquer que *le névraxe paraît moins sensible au choc anaphylactique aigu, ou mieux protégé contre lui, que le système gastro-intestinal, le poumon.* Cette constatation est à retenir. Il faudra tâcher

de l'expliquer. On devra en tenir compte dans les recherches expérimentales.

D'autre part, quand l'animal survit à un choc même d'une extrême gravité, la guérison est rapide et toujours absolument complète. Tous les expérimentateurs ont noté ce fait.

On s'explique assez facilement que, une fois l'orage passé, les lésions congestives et hémorragiques se résorbent et disparaissent, quand il s'agit de l'intestin, du poumon ou même du rein. Mais quand il y a des lésions encéphaliques ou médullaires ? Elles sont minimes, disséminées et sans traduction clinique. Mais est-on sûr que les hémorragies ponctiformes se résorbent toujours sans séquelle anatomique durable ? Peut-on affirmer, surtout, que les lésions cellulaires ne sont que transitoires ? RACHMANOW assure que la réparation cellulaire commence aussitôt après le choc. Cela paraît peu vraisemblable quand l'atteinte cellulaire a été sévère. Surtout, ne croit-on pas que certaines cellules nerveuses, même histologiquement indemnes, ont pu être *sensibilisées* ou *fragilisées* vis-à-vis d'un choc ultérieur, d'une agression toxique ?

Quoiqu'il en soit, les enseignements fournis par l'étude des lésions nerveuses de l'anaphylaxie aiguë sont insuffisants. Le grand choc anaphylactique est heureusement rare chez l'homme. La production expérimentale de chocs répétés et curables se rapproche bien davantage des conditions de la pathologie humaine.

B) CHOCS ANAPHYLACTIQUES RÉPÉTÉS

C'est dans le but d'obtenir des résultats directement applicables à la pathologie humaine que J. DECHAUME et P. CROISAT ont entrepris, chez le lapin, l'étude mé-

thodique des altérations du névraxe consécutives aux chocs anaphylactiques répétés.

Ils sensibilisent l'animal par une injection intraveineuse de 2 cc. de sérum de cheval. Après un intervalle libre de dix jours, ils répètent tous les six jours une injection déclenchante de 2 cc. par voies veineuse. Puis, rapprochant les injections à un intervalle de deux jours quand la cachexie fait son apparition, ils réalisent un tableau de *séro-anaphylaxie chronique*, avec amaigrissement, anémie, perte de l'appétit, asthénie, gêne de la marche et parfois parésie du train postérieur.

DECHAUME et CROIZAT obtiennent ainsi, chez quatre lapins sur douze, des lésions indiscutables. Il s'agit surtout de *lésions hémorragiques*, consistant en une distension des gaines périvasculaires injectées de globules rouges, en une infiltration pigmentaire des cellules de la paroi vasculaire ; tous les capillaires sont dilatés et turgescents ; parfois même, l'hémorragie dissocie et dilacère le parenchyme nerveux avoisinant.

En outre, dans un cas, ils notent des foyers multiples microscopiques d'*encéphalomalacie*, centrés par un vaisseau non oblitéré, à l'exclusion de toute lésion hémorragique ou inflammatoire. Dans ces plages de ramollissement, les cellules nerveuses sont en voie de désintégration, avec figures de neuronophagie et présence de corps granuleux dans les gaines périvasculaires.

DECHAUME et CROIZAT font remarquer que ces lésions sont inconstantes. Elles ne sont donc qu'une conséquence éventuelle, et non la cause, de l'anaphylaxie chronique. De plus, on trouve tantôt de petites hémorragies périvasculaires, tantôt un processus d'encéphalomalacie, suivant le mode réactionnel propre de l'animal. Enfin, ces lésions présentent des analogies frap-

pantes avec celles trouvées chez l'homme (nous en avons déjà parlé), dans un cas de séro-anaphylaxie aiguë et chez un nourrisson eczémateux mort subitement. A l'autopsie d'un malade atteint de migraines accompagnées de troubles nerveux, ce sont également des lésions congestives et hémorragiques qui ont été rencontrées.

Allant plus loin, les auteurs se demandent si un processus de choc ne jouerait pas un rôle dans certains ramollissements cérébraux et surtout dans le syndrome neuro-anémique.

DECHAUME et CROIZAT apportent certainement des constatations expérimentales du plus haut intérêt et grandement suggestives. On peut cependant objecter qu'ils ne se placent pas dans les conditions de la pathologie humaine. Les injections répétées de sérum hétérogène mènent leurs animaux à la cachexie ; et quand celle-ci fait son apparition, les injections sont massées et rapprochées de telle sorte que l'état général de l'animal décline très rapidement. Dès lors, l'intervention de phénomènes séro-toxiques, ou même les troubles profonds du métabolisme dont témoigne l'amaigrissement rapide, ne peuvent pas être absolument exclus des causes déterminantes des lésions cérébrales obtenues.

C'est dire la valeur des études expérimentales poursuivies, dans la même ligne générale, par Raymond GARCIN et Ivan BERTRAND, en collaboration avec R. LAPLANE et P. FRUMUSAN, où toutes les causes d'erreurs ont été exclues. Par la technique mise en œuvre, les animaux continuent à augmenter de poids et se trouvent, pour la plupart, en parfaite santé au moment où on les sacrifie. Il n'existait, enfin, aucune épidémie de laboratoire, aucun cas d'encéphalite spontanée. Les

constatations de R. GARCIN et d'Ivan BERTRAND peuvent donc être acceptées sans arrière-pensée.

Ils utilisent la voie intra-veineuse chez le lapin, la voie intrapéritonéale chez le cobaye. Les injections itératives de sérum de cheval, malgré des doses appréciables, n'ont pas fourni de lésions histologiques. Par contre, le sérum humain donne des résultats très intéressants. Chez le lapin, le rythme optimum des injections semble être tous les sept jours ; chez le cobaye, tous les vingt jours environ. Alors que la plupart des animaux sacrifiés après quatre à onze injections, restent indemnes, plusieurs présentent des lésions nerveuses importantes. Elles consistent surtout en *réaction méningée*, en *figures de neuronophagie*, en *nodules microgliaux*. Chez un cobaye, mort brusquement six heures après une injection, s'ajoutent des lésions cellulaires marquées de la corne antérieure de la moelle, allant jusqu'à la liquéfaction cellulaire, et des périvasculaires.

Il est important de noter, afin qu'on ne puisse incriminer la toxicité propre du sérum, que l'examen histologique du système nerveux ne montra aucune lésion chez un cobaye ayant reçu 53 cc. de sérum en vingt jours, à raison d'une injection tous les jours ou tous les deux jours ; même constatation négative si l'on fait précéder l'injection hebdomadaire déchaînant intra-péritonéale d'une injection sous-cutanée protectrice.

Tels sont les faits expérimentaux. Nous ne saurions mieux faire que de reproduire les conclusions de R. GARVIN et d'Ivan BERTRAND : « Les lésions mises en évidence dans ces recherches laissent penser que les déséquilibres vasculo-sanguins du choc, qu'il soit ou non d'origine anaphylactique ; que les perturbations circulatoires brusques et répétées — monnaie courante en pathologie humaine —, de même que les passages

subintrants dans la circulation générale d'albumines mal dégradées à point de départ digestif par exemple, et mal arrêtées par un foie défaillant ; sont à même de réaliser des lésions successives plus ou moins fines du névraxe, amorce de scléroses ultérieures et d'affections cellulaires en apparence dégénératives. A côté des classiques processus de l'infection et de l'intoxication, les variations circulatoires brusques et répétées du choc au niveau des centres nerveux méritent peut-être de figurer parmi les causes d'adultération du névraxe. Elles permettent d'entrevoir la nature de nombre d'affections en apparence primitives pour lesquelles les épithètes de dégénératives ou d'abiotrophiques masquent notre ignorance ».

Et les auteurs ajoutent : « La personnalité biologique de l'individu intervient au premier chef pour décider des échéances anatomiques de ce processus qui se montre à la fois très général dans son essence et très personnel dans ses méfaits ».

C) EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Dans cette première partie de nos recherches personnelles, nous avons voulu seulement répéter les expériences de R. GARCIN et d'Ivan BERTRAND, en en variant les modalités. Nous avons pu, ainsi, nous initier à certains détails de technique — détails toujours très importants en expérimentation — en même temps que nous obtenions certains résultats positifs.

Nous ne dirons qu'un mot de la technique. Nous insisterons, après d'autres, sur les précautions à prendre pour éviter les altérations nerveuses dues à la méthode employée pour sacrifier l'animal. Nous avons utilisé, suivant les cas, deux procédés : soit la section brusque

de tous les organes du cou, jusqu'au rachis, soit l'injection intraveineuse ou intracardiaque de formol. Le prélèvement du système nerveux doit être fait immédiatement. Il est assez délicat. Mais au moyen d'une petite pince coupante, on parvient vite à enlever la voûte crânienne et les arcs vertébraux sans léser le névraxe. Immédiate aussi doit être la fixation. Sur les conseils du D^r Ivan BERTRAND, nous avons mis les pièces dans le formol à 20 % pendant deux jours, pour commencer rapidement la fixation, puis dans l'alcool à 96° les jours suivants. Les inclusions de nos premières pièces n'ont pu être faites qu'en paraffine ; ensuite nous avons pu employer la celloïdine. Colorations habituelles de Nissl, Mallory, Loyez.

I. — INJECTIONS INTRAPÉRITONÉALES ITÉRATIVES DE SÉRUM HUMAIN; CHEZ LE COBAYE (1).

Nous avons opéré sur le cobaye, en injectant dans le péritoine du sérum humain conservé à la glacière. La négativité de la réaction de Bordet-Wassermann avait été vérifiée au préalable.

Les injections intrapéritonéales ont été répétées toutes les semaines ou toutes les trois semaines. Nous avons voulu prolonger l'expérience le plus longtemps possible, espérant ainsi augmenter les chances de déterminer des lésions nerveuses. Certains animaux ont ainsi été injectés pendant dix mois et ont reçu jusqu'à quarante injections.

Mais la rançon de cette technique a été un déchet important d'animaux. On ne peut conserver aussi longtemps des cobayes sans avoir une mortalité non négligeable, même si les animaux sont parfaitement soi-

(1) Travail du laboratoire du Professeur P. HARVIER, Hôpital de la Pitié.

gnés. Sur six jeunes cobayes injectés régulièrement — nous les avons pris de la même portée afin qu'ils soient aussi semblables que possible entre eux —, trois sont morts et n'ont pu être utilisés. Ils paraissaient, en effet, malades depuis quelque temps. Ils avaient maigri, avaient le poil hérissé et la peau pelée par places. L'un avait une kératite de l'œil droit. Ils ont été trouvés morts un matin dans leur cage. L'autopsie ne nous a montré dans aucun de ces cas de lésion macroscopique. Mais nous avons rejeté systématiquement ces animaux de notre étude, ne voulant pas que l'on puisse imputer à une maladie intercurrente ou à des altérations cadavériques d'éventuelles lésions nerveuses.

Voici les protocoles expérimentaux de nos trois cobayes utilisables :

Cobaye 29. — Poids 285 gr. Injection intrapéritonéale de 2 cc. de sérum humain le 16 mai 1935. Injections suivantes de 3 cc., tous les sept jours les 22 et 29 mai et le 5 juin. L'animal, qui n'avait pas présenté de signes de choc appréciables lors des différentes injections, meurt brusquement le 7 juin.

L'autopsie montre une certaine quantité de sang dans le péritoine et révèle un *infarctus de toute une anse grêle*. Les autres organes sont normaux.

Histologiquement, l'encéphale est absolument normal.

Il existe, dans la moelle dorsale et dans la moelle lombaire, une *très légère infiltration microglie diffuse*, un peu plus marquée dans les cornes antérieures, ainsi qu'une *très légère réaction sous-épendymaire*.

Cobaye 30. — Poids : 290 gr. Première injection de sérum humain à la dose de 2 cc., le 16 mai 1935. Les 22 et 29 mai et le 5 juin, chaque fois 3 cc. On continue régulièrement toutes les semaines les injections à la dose de 1 cc. du 12 juin 1935 au 12 mars 1936, avec interruption pendant le mois d'août 1935. L'animal a ainsi reçu, en dix mois, 40 injections et 47 cc. de sérum humain. De légers signes de choc sont notés après quelques-unes des premières injections. Pendant quelques minutes, le cobaye reste abattu, immobile, polypnéique, le poil hérissé.

Il est sacrifié le 26 mars 1936, alors qu'il pèse 530 gr. (soit près du double du poids initial).

L'examen histologique du névraxe est entièrement négatif.

Cobaye 34. — Poids : 355 gr. Le 16 mai 1935, injection de 1 cc. de sérum humain dans le péritoine. Les trois semaines suivantes, la dose est portée à 3 cc. On continue les injections hebdomadaires, à la dose de 1 cc., du 12 juin 1935 au 9 janvier 1936, avec interruption pendant le mois d'août 1935. On laisse alors un intervalle de six semaines entre chaque injection, du 30 janvier au 23 mars. L'animal a ainsi reçu, en un an, 34 injections et 40 cc. de sérum humain. Légers signes de choc seulement après quelques-unes des premières injections.

L'animal est sacrifié le 1^{er} mai 1936, alors qu'il pèse 860 gr. (soit largement plus du double de son poids initial).

Le cerveau est absolument normal.

Il existe une très légère réaction périmédullaire, mais si minime que nous ne pouvons en tenir compte.

Trois conclusions peuvent être tirées de cette étude expérimentale.

1°) Un cobaye seulement sur trois a présenté des lésions nerveuses, et encore fort minimès, à type de légère infiltration névroglie diffuse et de légère réaction sous-épendymaire. Ce modeste résultat positif n'est pas pour surprendre. Il est bien évident que, pas plus chez l'animal que chez l'homme, les chocs répétés — et dans nos cas, bien supportés — ne déterminent pas à coup sûr de lésion du névraxe. C'est même fort heureux. Bien au contraire, nos expériences, comme celles de R. GARCIN et Ivan BERTRAND, prouvent que *l'atteinte nerveuse ne résulte que d'une réaction exceptionnelle et individuelle.*

2°) Les constatations négatives sont instructives, et elles donnent toute leur valeur aux résultats positifs.

Les cobayes 30 et 34 ont reçu respectivement, au total, les doses énormes de 47 cc. et de 40 cc. de sérum humain, alors que leur poids maximum respectif était

de 530 gr. et de 860 gr. Pourtant, leur système nerveux central est resté indemne. Ce fait montre bien qu'aucun facteur séro-toxique n'intervient dans nos expériences.

Ces mêmes cobayes ont reçu respectivement quarante injections en dix mois, et trente-quatre injections en un an. Chacune des injections réitérées aurait dû, pensions-nous, déclencher un choc, chez ces cobayes d'ordinaire si sensibles à l'anaphylaxie sérique. De fait, plusieurs réactions de choc ont été enregistrées. Pourtant, nous le répétons, le système nerveux central est resté indemne. Nous pensons maintenant qu'il n'y a aucun intérêt à répéter outre mesure les injections sériques : les animaux dont le système nerveux n'a pas réagi dès le début ne réagiront pas plus à la répétition d'une même cause provocatrice. Il est même très probable que les cellules nerveuses — même sensibilisées initialement — *s'accoutument* à la longue à la répétition d'une même introduction sérique parentérale. Si l'on voulait continuer à obtenir une réponse nerveuse au choc, nous croyons qu'il faudrait changer d'excitant, de « réactogène », et injecter, par exemple, après du sérum humain, du sérum animal, de l'albumine d'œuf, du lait, etc...

3°) Un dernier enseignement — qui ne se rapporte pas directement à notre sujet — peut être tiré de ces expériences. Le cobaye 29 est mort d'un *infarctus entéro-mésentérique*. Or, AMELINE et LEFEBVRE, dans leur rapport au XLIV^e Congrès de l'Association française de chirurgie (1935), insistent sur le rôle du système sympathique abdominal, sur celui de l'anaphylaxie locale dans la production des infarctus mésentériques. Nous rappellerons les expériences de J. REILLY, de GRÉGOIRE et COUVELAIRE, de BINET, d'AMELINE. Notre constata-

tion expérimentale fortuite n'est qu'un exemple de plus à l'appui de cette interprétation pathogénique.

II. — INJECTIONS INTRA VEINEUSES ITÉRATIVES DE SÉRUM HUMAIN OU D'OVALBUMINE, CHEZ LE LAPIN (1).

Nous avons utilisé quatre lapins. Tous ont reçu chaque semaine une injection dans la veine marginale de l'oreille. Deux animaux ont été injectés avec du *sérum humain* les deux autres avec une solution concentrée d'*ovalbumine*.

Comme pour les cobayes de l'expérience précédente, nous avons voulu multiplier le plus possible le nombre des injections. Mais les deux lapins injectés au *sérum* sont morts, l'un après la sixième injection, l'autre après la treizième injection. Nous avons cependant prélevé leur système nerveux, nous réservant de discuter la nature des lésions éventuelles. Un lapin injecté à l'*ovalbumine* s'est cachectisé assez rapidement et a dû être sacrifié après la douzième injection. Nous avons prélevé son système nerveux avec les mêmes réserves que pour les deux animaux précédents. Un seul lapin a donc pu être suivi sans incident pendant neuf mois.

Voici tous nos protocoles expérimentaux :

Lapin C. — Poids : 2 kg. 430. Le 12 juin 1935, injection intra-veineuse de 1 cc. de *sérum humain*. Les semaines suivantes, l'animal reçoit chaque fois une dose de 2 cc., jusqu'au 18 juillet 1935, soit 6 injections en tout. Le lapin, qui n'avait pas présenté de signes manifestes de choc après les injections, avait nettement maigri. Il est trouvé mort le 22 juillet.

Autopsie le même jour. Elle est totalement négative.

Histologiquement, le cerveau et la moelle sont normaux.

(1) Travail du laboratoire du Professeur P. HARVIER, Hôpital de la Pitié.

Lapin D. — Poids : 2 kg. 420. Première injection intraveineuse de 2 cc. de sérum humain, le 12 juin 1935. La même dose de 2 cc. est injectée régulièrement toutes les semaines jusqu'au 10 octobre 1935, avec une interruption de un mois, en août — soit 13 injections en tout. Après la troisième et la quatrième injection, l'animal est abattu et polypnéique ; il est assez long à se remettre. Il est trouvé mort le 11 octobre. Poids : 2 kg. 240.

L'autopsie, pratiquée le même jour, montre des foyers de broncho-pneumonie.

L'examen histologique du névraxe est négatif.

Lapin E. — Poids : 2 kg. 765. Le 3 juillet, injection intraveineuse de 2 cc. d'ovalbumine. Les trois semaines suivantes, même dose. Interruption des injections pendant le mois d'août. Du 3 septembre au 23 octobre 1935, injections hebdomadaires de 1 cc., soit au total 12 injections. Presque à chaque injection, l'animal fait un choc assez marqué. Il reste immobile, et sa respiration est pendant longtemps très accélérée. Peu à peu, il maigrit, a un mauvais état général, son poils est hérissé. Le 10 octobre, il ne pèse plus que 2 kg. 300.

Le 30 octobre, le lapin est sacrifié par injection intraveineuse de formol.

L'examen histologique du névraxe est négatif.

Lapin F. — Poids : 2 kg. 530. Le 3 juillet 1935, injection intraveineuse de 2 cc. d'ovalbumine. Les trois semaines suivantes, même dose. Interruption des injections pendant le mois d'août. Les injections hebdomadaires, à la dose de 1 cc., sont poursuivies du 3 septembre 1935 au 15 février 1936. On fait encore deux injections de 1 cc. le 25 mars et le 1^{er} avril. Au total, l'animal a reçu 30 injections et 40 cc. d'ovalbumine. Sauf après deux ou trois injections, il n'y a pas eu de signes nets de choc. Le poids est resté sensiblement stationnaire.

L'animal est sacrifié le 8 avril. En plus du système nerveux central, on prélève également un fragment de poumon, de foie et de rein.

L'examen histologique de ces organes et du système nerveux ne décèle aucune lésion.

Cette série d'expériences n'apporte aucun fait positif.

Nous noterons seulement que l'amaigrissement rapide de trois lapins sur quatre ne saurait être considéré

comme un phénomène fortuit. ARTHUS, le premier, a insisté sur la cachexie remarquable des lapins séro-anaphylactisés. Quelle que soit la signification de ce phénomène, cette atteinte de l'état général nous a empêché de poursuivre les injections aussi longtemps que nous l'aurions désiré. Et malgré cette cachexie, le système nerveux est demeuré indemne.

III. — INJECTIONS INTRAVEINEUSES ITÉRATIVES DE PROTÉINES MICROBIENNES, CHEZ LE LAPIN (1).

Nous n'avons pas voulu nous borner à l'étude de l'anaphylaxie. Nous avons également provoqué des chocs par l'injection intraveineuse de protéines microbiennes. Il est possible, et même probable, que des réactions anaphylactiques interviennent au cours des réinjections successives. Mais il y a surtout un choc protéique direct, puisque dès la première injection, nous avons parfois observé des troubles chez l'animal.

Nous avons utilisé de l'endoprotéine de pyocyanique, de l'endoprotéine méningococcique, et un microbe tué par la chaleur, que notre maître-J. REILLY a bien voulu isoler pour nous. Il s'agit d'un microbe saprophyte, isolé de l'air du laboratoire, non virulent et non toxique. Son absence de virulence et de toxicité ont été vérifiées sur les animaux. Nous le désignerons sous le nom de souche F.

Quatre lapins ont ainsi reçu, tous les huit jours, une injection de *protéine microbienne*.

Lapin B 51. — Poids : 1 kg. 790. Injection intraveineuse hebdomadaire de solution au 1/10^e de protéine de pyocyanique. Le

(1) Travail de laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses (Professeur A. LEMIERRE), Hôpital Claude-Bernard.

19 et 26 octobre 1935, l'animal reçoit 1/10 cc. et 2/10 cc. Aucune réaction ; pas d'albuminurie. Le 31 octobre, 9/10 cc. L'animal ne paraît pas choqué ; mais 20 minutes plus tard, les urines sont franchement hémorragiques (hématurie vérifiée au microscope).

L'animal, qui paraissait avoir maigri et être malade, est trouvé mort le 8 novembre. Il est conservé à la glacière, et l'autopsie est faite l'après-midi. On constate seulement des poumons congestionnés.

Histologiquement, il existe une alvéolite congestive avec, par places, des foyers broncho-pneumoniques.

Le cerveau est le siège de très légers infiltrats sous-épendymaires. Dans la moelle, on observe, à un niveau seulement, une *légère congestion vasculaire, avec infiltrats sous-épendymaires.*

Lapin B 52. — Poids : 2 kg. 035. Injection intraveineuse hebdomadaire de solution au 1/10^e de protéine de pyocyanique. Les 19, 26 et 31 octobre 1935, l'animal reçoit 3/10 cc., 6/10 cc. et 8/10 cc. Aucune réaction apparente ; urines normales. Le 8 novembre, après 8/10 cc., hématurie. On continue à la même dose les semaines suivantes. Il existe, après la 7^e et la 9^e injection, des traces d'albumine. Les injections suivantes sont faites avec une émulsion assez concentrée de microbes tués de la souche F, à des doses de 1 cc. à 2 cc. Une demi-heure après l'injection de 7/10 cc., hématurie importante. Nouvelle hématurie très importante après la 22^e injection. Albuminurie importante après la 24^e.

Le poids, qui était d'abord tombé à 1 kg. 800, est ensuite remonté à 2 kg. 750. Après la 29^e injection, l'animal est sacrifié par injection intraveineuse de formol.

L'examen histologique du névraxe est absolument négatif.

Lapin B 63. — Poids : 1 kg. 700. Les 7 premières injections sont faites avec de l'endoprotéine méningococcique. Les 28 suivantes, avec l'émulsion de microbes tués de la souche F.

Dès la première injection de 2/10 cc., le 3 novembre 1935, l'animal a une albuminurie importante. La 2^e injection, de 1/10 cc., provoque une grosse hématurie. Les 3^e, 4^e et 5^e injections sont de 5/10 cc. : aucune réaction, urines normales. Après la 6^e injection, à la dose de 8/10 cc. : traces d'albumine.

Les 28 dernières injections avec l'émulsion F, à la dose de 1 cc., puis de 2 cc., provoquent des hématuries importantes aux 9^e, 13^e, 16^e, 18^e, 19^e, 22^e et 23^e semaines. Albuminurie massive,

sans hématurie après la 26^e injection. Toutes les autres injections ne provoquent aucune réaction ; les urines restent normales.

Le 9 juillet 1936, après 35 injections, l'animal pèse 3 kg. 200. Il est sacrifié par injection intraveineuse de formol.

Le cerveau et la moelle sont histologiquement normaux.

Lapin B 64. — Poids : 1 kg. 500. Injections hebdomadaires d'endoprotéine méningococcique. On commence, le 9 novembre 1935, par 2/10 cc. La 3^e injection, de 5/10 cc., provoque une grosse hématurie. Les autres injections, de 5/10 cc. à 1 cc., ne provoquent aucune réaction, les urines restent normales.

Le 10 janvier 1936, l'animal a reçu 9 injections. Il pèse 2 kg. 300. Il est sacrifié par injection intraveineuse de formol.

On examine histologiquement les viscères, poumons, foie, reins, aussi bien que le cerveau et la moelle. Tous les résultats sont négatifs.

Seul le lapin B 51 a présenté de légères altérations histologiques du système nerveux. Mais il s'agit d'un animal mort spontanément, après la troisième injection d'endoprotéine de pyocyanique. Nous ne pouvons en tenir compte.

Les résultats de cette série d'expériences sont donc négatifs. Quoique nos animaux aient reçu jusqu'à 35 injections hebdomadaires de protéines microbiennes, le système nerveux est demeuré indemne. Pourtant, une réaction de choc était bien déclenchée, puisque, à de nombreuses reprises, examinant les urines avant et après l'injection, nous avons vu apparaître une albuminurie et plus souvent encore une hématurie importante. Il est d'ailleurs curieux de remarquer l'inconstance et l'allure capricieuse de cette hématurie ; nous l'avons observée seulement après certaines injections, comme si toutes les injections (pourtant faites dans les mêmes conditions) ne déclenchaient pas un choc identique.

Tout négatifs qu'ils soient, ces résultats nous seront cependant utiles plus loin.

IV. — INJECTIONS INTRAVEINEUSES ITÉRATIVES D'HISTAMINE CHEZ LE LAPIN (1).

Il nous a paru intéressant de rechercher si les injections itératives d'histamine ne seraient pas capables d'avoir un retentissement sur le système nerveux. On sait, en effet, les rapprochements que certains auteurs font entre les troubles vaso-moteurs provoqués par l'histamine et les accidents du choc anaphylactique.

Chez trois lapins, nous avons fait des injections intraveineuses d'*histamine* (Imido Roche dilué dans 2 cc. de sérum physiologique), tous les huit jours.

Lapin D 76. — Poids : 2 kg. 200. 2/10 cc. sont injectés le 23 mai et le 4 juin 1936. Polypnée immédiate très marquée, abatement pendant plus d'un quart d'heure. Le 13 juin, la 3^e injection de 5/10 cc. provoque la mort en une demi-minute.

L'examen histologique ne décèle aucune altération du cerveau ni de la moelle.

Lapin D 81. — Poids : 2 kg. 100. Le 30 mai 1936, dès la première injection de 2/10 cc., l'animal fait une hématurie. La même dose est répétée sans incident huit jours plus tard.

Mais, l'animal paraît malade. Il maigrit, il est trouvé mort le 18 juin. On ne trouve rien à l'autopsie, mais on juge préférable de ne pratiquer aucun prélèvement.

Lapin D 92. — Poids : 2 kg. 100. 15 injections sont pratiquées, du 13 juin au 7 septembre 1936, à des doses croissantes de 3/10 cc. à 5/10 cc. Après les premières injections seulement, l'animal a des signes nets de choc : polypnée extrême, abatement, parfois hématurie ou albuminurie.

L'animal est sacrifié le 11 septembre, alors que le poids monté à 2 kg. 700 est redescendu au poids initial de 2 kg. 100.

Aucune lésion histologique du système nerveux.

En somme, ici, échec complet. Avec les injections intraveineuses répétées d'histamine, nous n'avons observé aucun retentissement sur le système nerveux.

(1) Travail du laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses (Professeur A. LEMIERRE), Hôpital Claude-Bernard.

V. — INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES ITÉRATIVES
DE SÉRUM HÉTÉROGÈNE, CHEZ LE LAPIN (1).

Pour comprendre pourquoi nous avons choisi la voie intra-articulaire, il est nécessaire de nous écarter momentanément de notre sujet,

KLINGE et son école, étudiant avec méthode l'histopathologie de la maladie de Bouillaud, ont montré que le nodule d'Aschoff n'était que l'un des stades de la lésion rhumatismale et que celle-ci pouvait se rencontrer en toutes parties des tissus mésenchymateux de l'économie. La lésion d'Aschoff-Klinge est assez communément considérée dans les pays de langue allemande comme répondant à un type spécial d'inflammation, l'inflammation anaphylactique, ou mieux, hyperergique. Allant plus loin, Klinge et ses collaborateurs apportent des résultats expérimentaux surprenants : par des chocs séro-anaphylactiques, les injections déclenchantes étant intra-articulaires, ils auraient obtenu chez le lapin des lésions identiques à celles de la maladie de Bouillaud.

Ayant appris ces résultats par la lecture d'une revue critique documentée de DUVOIR, PICNON et Mlle DE CURSAY, nous avons voulu, à notre tour, employer la voie intra-articulaire. Nous espérions ainsi, d'une part, obtenir un choc sérique avec lésions cérébrales, et d'autre part, vérifier la production de lésions du type Aschoff-Klinge.

Cinq lapins ont été injectés régulièrement, soit avec de l'hémostyl, soit avec du *sérum antitétanique* :

Lapin I. — Poids : 2 kg. 125. Injections préparantes sous-cutanées de 2 cc. d'hémostyl le 27 mars et le 2 avril 1935. Tous les

(1) Travail du laboratoire du Professeur agrégé J. CATHALA, Hôpital Lariboisière.

huit jours, du 9 mai au 18 juillet, on injecte 1 cc. d'hémostyl dans l'articulation d'un des deux genoux : soit 11 injections. Aucun signe de choc. Mais après avoir atteint le poids de 2 kg. 570, l'animal maigrit. Le 18 juillet, il ne pèse que 1 kg. 850.

L'animal est sacrifié le 25 juillet 1936. Pas plus dans le tissu nerveux que dans le tissu cardiaque, on ne trouve aucune image histologique anormale.

Lapin II. — Poids : 2 kg. 740. Injections préparantes sous-cutanées de 2 cc. d'hémostyl le 27 mars et le 2 avril 1935. Tous les huit jours, du 9 mai au 25 juillet, on injecte 1 cc. d'hémostyl dans l'un des deux genoux : soit 12 injections. Aucun signe de choc. Poids stationnaire : 2 kg. 720 le 18 juillet.

Le 27 juillet, on sacrifie l'animal. L'autopsie est négative.

Histologiquement, le myocarde est normal.

Mais, le tissu nerveux est le siège de lésions nettement caractérisées (fig. 1, 2, 3, 4 et 5). Il existe, dans l'encéphale, de très beaux nodules mycrogliques. Ils sont particulièrement nombreux, d'une part dans la corne d'Ammon d'autre part dans l'écorce grise des hémisphères. Ils sont irrégulièrement répartis, sans systématisation nette. Ils ne sont pas centrés par un vaisseau. Il n'y a pas, par ailleurs, de congestion vasculaire, aucune infiltration des gânes périvasculaires.

Les coupes de la moelle, aux différents niveaux, ne montrent aucune altération.

Lapin III. — Poids : 2 kg. 340. Le 2 avril 1935, injection préparante de 2 cc. d'hémostyl sous la peau. Du 9 mai 1935 au 29 avril 1936, on injecte 1/2 cc. à 2 cc. d'hémostyl dans les articulations, à 8 jours d'intervalle. Mais les injections sont interrompues à plusieurs reprises, car la lapine a 5 petits le 22 mai, 6 le 20 juin et 7 le 29 janvier suivant. Au total, l'animal reçoit 32 injections intra-articulaires.

Il pèse 3 kg. 350 quand on le sacrifie le 5 mai 1936 par injection de formol intraveineux.

Histologiquement, le système nerveux est indemne. Il en est de même du myocarde.

Lapin, IV. — Poids : 1 kg. 850. Le 19 mars 1935, injection préparante de 2 cc. de sérum antitétanique sous la peau. Du 13 avril au 11 décembre 1935, injection hebdomadaire de sérum antitétanique dans le genou, à des doses de 1/2 cc. à 2 cc. Interruption pendant le mois d'août.



FIGURE I. — *Lapin II.* — Douze injections intra-articulaires d'hémostyl. Nodule microglie dans la corne d'Ammon (coloration de Nissl).



FIGURE II. — Deux nodules microgliaux au voisinage du sillon inter-hémisphérique (coloration de Nissl).



FIGURE III. — Nodule microglial de la figure précédente (à un plus fort grossissement).

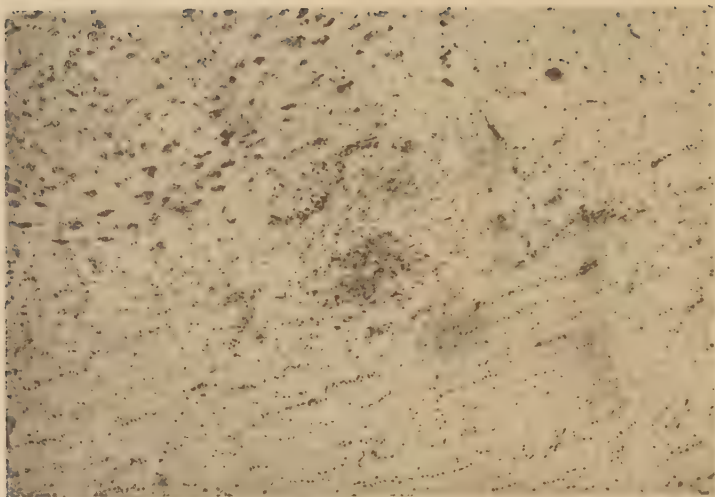


FIGURE IV. — Nodule microglial dans la profondeur de l'écorce cérébrale (coloration de Nissl).

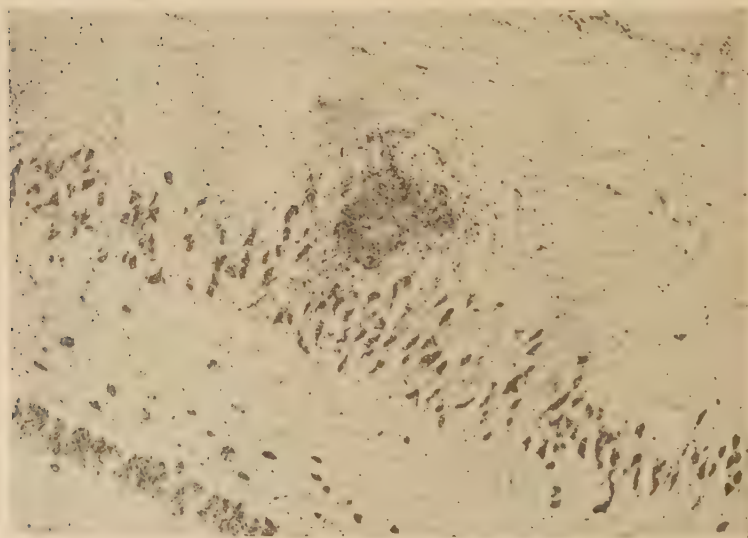


FIGURE V. — Nodule microglial situé dans le mésocéphale (coloration de Nissl).

L'animal est sacrifié le 18 décembre 1935. Il pèse alors 2 kg. 520 et a reçu 29 injections intra-articulaires.

Cœur et névraxe normaux.

Lapin V. — Poids : 2 kg. 120. Même technique que le lapin précédent.

L'animal est sacrifié le 18 décembre 1935. Il pèse alors 3 kg. 150 et a reçu 28 injections intra-articulaires.

L'examen histologique du cœur et du système nerveux est négatif.

Cette série d'expériences, à côté de résultats négatifs qui ne nous permettent pas de confirmer les résultats expérimentaux de KLINGE, nous apporte une constatation positive du plus haut intérêt.

Le lapin II, sacrifié après avoir reçu 12 injections d'hémostyl dans une articulation du genou, présente à l'examen histologique des lésions nerveuses incontestables. On trouve, répartis irrégulièrement dans la corne d'Ammon et l'écorce grise des hémisphères, de très beaux nodules microgliaux.

Un pareil résultat avait été obtenu par R. GARCIN et IVAN BERTRAND, avec des injections intraveineuses de sérum humain. Il est intéressant de constater que cette lésion peut être obtenue par la voie intra-articulaire, et avec l'hémostyl.

Ici, comme dans les autres expériences, nous voyons que ce ne sont pas les animaux qui ont reçu le plus grand nombre d'injections qui sont atteints de lésions nerveuses. D'autres lapins, indemnes, avaient reçu 28, 29 et 32 injections intra-articulaires..

Tirons une conclusion de cette première partie de nos expériences personnelles.

Nous avions voulu, par des chocs itératifs, obtenir des lésions nerveuses réactionnelles. Or, chez le cobaye

et le lapin, malgré les injections de produits les plus divers (hémostyl, sérum antitoxique, sérum humain, ovalbumine, protéines microbiennes, histamine), malgré les voies sous-cutanées, intraveineuses ou intra-articulaires, presque tous les animaux sont restés indemnes.

Mais aussi, les résultats positifs ont toute leur valeur. Toutes les causes d'erreur paraissent avoir été écartées. Un cobaye, après avoir reçu quatre injections intrapéritonéales espacées de sérum humain, a présenté dans la moelle dorsale et lombaire une très légère infiltration microglie diffuse avec réaction sous-épendymaire. Nous avons obtenu chez un lapin de multiples nodules microglie disséminés dans l'encéphale, après avoir fait douze injections hebdomadaires d'hémostyl dans une articulation.

Mais quoiqu'il s'agisse d'une réaction individuelle — donc qu'aucun procédé ne saurait reproduire à tout coup —, on devait chercher un moyen pour atteindre plus directement et plus fréquemment le système nerveux central. Nous avons cru le trouver en agissant directement sur le système neuro-végétatif.

II. — LE RÔLE DU SYSTÈME NEURO-VÉGÉTATIF

Le rôle du système neuro-végétatif se révèle de plus en plus grand dans les réactions d'hypersensibilité. Il nous manquait, souvent, comme un chaînon intermédiaire entre la cause provocatrice toxi-infectieuse (ou même simple « réactogène » inoffensif) et certaines conséquences, inconstantes, disproportionnées, sans lien apparent avec cette agression. Ce lien, cet intermédiaire qui nous permet de mieux pénétrer dans le déterminisme des phénomènes, c'est souvent le système neuro-végétatif.

Nous sommes loin de connaître toutes les possibilités réactionnelles de ce système. Mais nous commençons à en apercevoir de si importantes qu'il faut résister à l'entraînement, et ne pas qualifier de « sympathique » tous les phénomènes dont la pathogénie est obscure.

Mais dans le domaine des réactions d'hypersensibilité, le terrain est solide. E. FRIEDMANN, dans sa thèse inspirée par J. REILLY, a parfaitement passé en revue les différentes réactions d'hypersensibilité observées en clinique humaine et en expérimentation. Il nous a montré l'unité des troubles et des altérations constatées. Il a reproduit exactement ces troubles et ces altérations par l'atteinte directe du système neuro-végétatif.

Dès lors, nous avons pensé pouvoir, à notre tour, en utilisant la voie du système sympathique, obtenir un retentissement direct sur le système nerveux céré-

bro-spinal. Notre maître J. REILLY ne nous avait cependant pas caché que nous courions probablement à un échec. Les réactions du tissu nerveux sont bien spéciales. Et il y a loin des lésions hémorragiques gastro-intestinales produites par une irritation du splanchnique à une atteinte du névraxe par injection dans le ganglion sympathique cervical supérieur.

L'expérience valait d'être tentée (1).

Utilisant le lapin et le cobaye, sensibilisés ou non au préalable, nous avons injecté de l'hémostyl, de l'acétate de plomb ou du moranyl dans un *ganglion sympathique cervical supérieur*. En même temps, nous avons sectionné le cordon sympathique sous-jacent.

La technique de l'injection du ganglion sympathique cervical supérieur est un peu délicate, particulièrement chez le cobaye. Il ne faut pas choisir des animaux trop petits. Après avoir découvert le paquet carotidien par une incision médiane du cou, on repère facilement le pneumogastrique et le cordon sympathique. On suit ce dernier jusqu'à son renflement supérieur. Quand l'injection est réussie, on voit le ganglion augmenter de volume, devenir de couleur plus claire et comme un peu transparent.

Chez trois *lapins* nous avons injecté de l'hémostyl.

Lapin E 12. — Poids : 2 kg. 500. Le 2 juillet 1936, injection d'hémostyl dans le ganglion sympathique supérieur droit, après section du cordon sympathique sous-jacent. Immédiatement après, syndrome de Claude-Bernard-Horner à droite. Aucun choc.

Le 16 juillet, injection identique du côté gauche. L'animal pèse alors 3 kg. 050.

Neuf jours plus tard, l'animal meurt. Autopsie le jour même. Aucune lésion nerveuse histologique.

(1) Travail du laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses (Professeur A. LEMIERRE), Hôpital Claude-Bernard.

Lapin E 25. — Poids : 1 kg. 850. Injection dans des conditions identiques, le 17 juillet 1936. Le myosis, l'énophtalmie et le rétrécissement de la fente palpébrale sont considérables. Assez grosse atteinte de l'état général dans les semaines qui suivent ; le poids reste stationnaire.

Le 8 octobre, l'animal pesant 2 kg. 400 et les yeux étant redevenus symétriques, injection identique du côté gauche. Léger rétrécissement de la fente palpébrale gauche.

L'animal est sacrifié 8 jours plus tard par section du cou.

L'examen histologique du névraxe est négatif.

Lapin E 27. — Poids : 2 kg. L'animal est préparé les 18, 23 et 25 juillet 1936 par des injections sous-cutanées de 1/2 cc. d'hémostyl. Le 18 août, injection déchaînante dans le ganglion sympathique cervical supérieur droit, sans section du cordon sympathique. Pas de signes immédiats de choc. Mais l'animal meurt 7 jours plus tard.

L'autopsie montre une pleurésie gauche.

Histologiquement, il y a une *légère réaction sous-épendymaire dans la moelle épinière*. Il existe également, par places, une *légère infiltration microglie*.

Nous avons fait une expérimentation identique sur le *cobaye* :

Cobaye 9/1. — Poids : 395 gr. Le 30 juillet 1936, injection d'hémostyl à gauche, avec section du cordon sympathique sous-jacent. Syndrome de Claude-Bernard-Horner considérable.

Le 7 septembre, injection identique à droite, l'animal pesant 430 gr. Choc immédiat, avec frissons, polypnée et hypothermie. Syndrome oculaire bilatéral.

Le 8 octobre, l'animal est sacrifié par section du cou. Il n'existe aucune lésion nerveuse.

Cobaye 10/1. — Poids : 280 gr. L'animal est préparé les 31 juillet, 2 et 4 août, par des injections de 1/4 cc. d'hémostyl sous-cutané. Le 18 août, injection sympathique suivant la technique habituelle. Syndrome oculaire très apparent.

L'animal meurt 10 jours plus tard. Autopsie négative.

L'examen histologique du système nerveux montre, dans l'encéphale, la présence d'une *congestion vasculaire marquée*, avec *léger infiltrat leucocytaire* dans certains espaces périvasculaires.

Ces résultats à peu près négatifs nous ont surpris. Nous savions qu'il suffit d'une seule injection périsplanchnique de sérum de cheval, chez un cobaye non préparé, pour déterminer immédiatement les lésions intestinales et ganglionnaires caractéristiques du choc anaphylactique mortel. Et même chez le lapin, animal moins sensible, deux injections successives au voisinage du splanchnique déterminent de larges placards hémorragiques sur la paroi gastrique.

Dans nos expériences, rien de tel. L'injection de sérum dans le sympathique cervical n'a semblé avoir presque aucun retentissement sur l'encéphale.

Nous avons alors employé, par la même voie, des substances toxiques : *acétate de plomb*, *moranyl*.

Lapin E 31. — Poids : 2 kg. 500. Le 6 août 1936, injection dans le ganglion sympathique cervical supérieur d'une solution d'acétate de plomb au 1.000°. L'injection est difficile. Section du cordon sympathique sous-jacent. Léger syndrome oculaire. Les jours suivants, l'animal maigrit rapidement. Il ne pèse plus que 2 kg. 100 le 10 août, 1 kg. 450 le 18 août.

L'animal est alors sacrifié par section du cou. L'autopsie montre des lésions pulmonaires, d'allure broncho-pneumoniques.

Le système nerveux est histologiquement normal.

Lapin E 42. — Poids : 2 kg. 200. Le 28 août 1936, injection avec la technique habituelle d'une solution de moranyl au 1/10°. Syndrome oculo-pupillaire considérable. L'animal maigrit un peu et meurt le 10 septembre.

Le système nerveux est histologiquement normal.

Lapin E 43. — Poids : 1 kg. 800. Le 2 septembre 1936, injection identique de moranyl. Syndrome oculaire net. L'animal maigrit de 200 gr. en 8 jours. Il meurt le 16 septembre.

On trouve à l'autopsie une pleurésie purulente bilatérale.

Le système nerveux n'a pu encore être examiné histologiquement.

Cobaye 47/16. — Poids : 375 gr. Le 2 septembre 1936, injection identique de moranyl. Syndrome oculo-pupillaire considé-

nable. L'animal paraît abattu les jours suivants. Il meurt 8 jours plus tard.

L'autopsie est négative.

Les coupes histologiques de l'encéphale et de la moelle ne montrent aucune lésion.

En résumé, pas plus avec le sérum de cheval qu'avec des substances toxiques directement injectées dans le ganglion sympathique cervical supérieur, nous n'avons pu obtenir de lésions cérébro-médullaires nettes.

Il y a là une opposition frappante avec les résultats obtenus au niveau du sympathique abdominal, et même du ganglion étoilé. D'ailleurs, on remarquera que nos injections dans le ganglion cervical supérieur ne sont pas restées sans effet : on doit certainement leur attribuer l'énorme mortalité de nos animaux, les troubles généraux et les accidents infectieux pulmonaires. CLAUDE-BERNARD avait déjà attiré l'attention sur l'infection qui emportait les animaux dont on altérait le système sympathique. Notre maître J. REILLY nous avait prévenu que nos animaux allaient faire des pleurésies, des péricardites purulentes. C'est dans l'espoir d'empêcher le retentissement thoracique de notre intervention que nous avons systématiquement sectionné le cordon sympathique cervical. Mais ce procédé grossier s'est révélé, comme il fallait s'y attendre, inefficace.

Quant au retentissement du trouble sympathique sur le système nerveux, il a été presque nul. Nous en voyons deux causes.

Tout d'abord, *il n'est pas sûr qu'en touchant le ganglion cervical supérieur, on atteigne pleinement le système neuro-végétatif encéphalique*. En faisant porter l'excitation sur un autre point de ce système — sinus carotidien, par exemple, ou même directement centre

encéphalique encore inconnu — il se peut que les résultats soient différents.

Mais surtout, l'échec semble dû au fait que *le système nerveux central réagit d'une façon différente des autres tissus.*

Ne prenons qu'un exemple expérimental.

On sait que, chez le lapin, l'injection intradermique de certains filtrats microbiens est suivie d'une réaction hémorragique aboutissant à la nécrose, à condition que l'on pratique le lendemain une inoculation intraveineuse du même filtrat : c'est le phénomène de SHWARTZMAN. La peau n'est pas le seul organe sensible à la réaction ; le poumon, les reins, le testicule, etc., peuvent être également « préparés », et donnent une réaction hémorragique. De plus, des lésions des autres viscères, surtout des hémorragies gastro-intestinales, peuvent s'ajouter aux lésions de l'organe préparé. Or, si l'injection préparante est faite dans le cerveau, l'injection intraveineuse déclenchante produit bien des lésions hémorragiques du tractus digestif, de l'épiploon, des ganglions, mais sans jamais produire d'hémorragies dans le névraxe (A. GRATIA et R. LINZ).

Tout se passe, en effet, comme si le système nerveux central était protégé contre les perturbations neuro-végétatives. En somme, nous retrouvons là un aspect de ce que l'on a désigné sous le nom de barrière hémato-encéphalique.

III. — LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE

La barrière hémato-encéphalique, c'est le fait frappant de la pathologie humaine et expérimentale du névraxe. On appelle ainsi, d'une façon imagée, le processus (cellulaire, physico-chimique ou autre) qui empêche, dans la grande majorité des cas, les agressions toxi-infectieuses générales d'atteindre le système nerveux central.

Dans une conversation familière, le Dr Ivan BERTRAND nous disait qu'il fallait voir là le motif du petit nombre des résultats positifs de notre expérimentation. Chez l'animal, en effet, quel que soit le toxique employé, oxyde de carbone, plomb, apiol, etc., on obtient bien des lésions cellulaires, mais généralement minimales ; quand elles sont plus intenses, elles sont parfois discutables, en rapport avec la gravité de l'état de l'animal. Mais ce n'est que *dans des cas exceptionnels* que l'on provoque des lésions véritables d'encéphalite, avec réactions périvasculaires, nodules microgliales, infiltrats sous-épendymaires.

Si l'on veut donc obtenir des lésions expérimentales importantes, comparables aux encéphalites humaines, il faudrait pouvoir franchir cette « barrière ». Le Dr Ivan BERTRAND nous suggéra d'essayer d'employer les *ondes courtes*.

L'action des ondes courtes est encore inconnue en plus d'un point ; et l'on pourrait dire que pour abattre un obstacle invisible, nous avons utilisé un procédé obscur. Mais quand employons-nous, même en théra-

peutique, un moyen dont nous savons parfaitement le mode d'action ?

Avec l'aide de M. et de Mme R. LEROY, que nous tenons à remercier ici, nous avons combiné, chez le lapin, l'action d'un choc à celle des ondes courtes (1). Comme choc, nous avons utilisé les injections intraveineuses d'une émulsion microbienne tuée, de la souche F ; par ce moyen employé seul, rappelons que nous n'avions obtenu aucune lésion nerveuse histologique. Une demi-heure plus tard — c'est-à-dire au moment où l'animal a parfois une hématurie —, nous avons placé le lapin sous l'action des ondes courtes, avec une électrode près de la nuque, l'autre sous la paroi abdominale (2).

Cinq lapins ont été traités par cette méthode.

Lapin O C 1. — Poids : 2 kg. 700. Le 17 juillet 1936, injection préparante intraveineuse de 3/4 cc. Polypnée marquée ; albuminurie au bout d'une demi-heure.

Le 24 juillet, application d'ondes courtes (100 watts). A la 5^e minute : polypnée. A la 10^e, polypnée extrême, sécrétion lacrymale, exophtalmie. A la 15^e, on coupe le courant et on libère l'animal. Il se remet, malgré un choc extrêmement violent. On injecte 3/4 cc. de l'émulsion F dans les veines. Une demi-heure plus tard, il n'y a que des traces d'albumine.

Le 31 juillet, injection de 1 cc. Pas d'albuminurie. Ondes courtes (100 watts). Dès le début, agitation, polypnée, cris. Puis agitation extrême, respiration irrégulière. Enfin, respiration ralentie. Mort à la 7^e minute.

Autopsie immédiate. La tête et surtout le cou sont brûlants. A la coupe les muscles de la nuque sont exsangues. Le cerveau est normal, non congestionné. On trouve environ 20 cc. de sang

(1) Travail du laboratoire de la Clinique des Maladies du système nerveux (Professeur G. GUILLAIN), Hospice de la Salpêtrière.

(2) Appareil « Radiopyrex II » prêté gracieusement par la Maison Driapier. Longueur d'ondes employée : 15 mètres. L'énergie indiquée dans nos expériences est celle lue au wattmètre de l'appareil ; elle est, en réalité, trois à quatre fois supérieure à celle reçue réellement par le i

dans le péritoine. Il existe un hématome rétropéritonéal provenant de la région du psoas gauche.

Histologiquement, un prélèvement du psoas gauche montre une hémorragie ancienne reconnaissable à la présence de macrophages chargés de granulations de rubigine. Il s'agit d'une sorte d'infarctus ayant détruit une grande partie du tissu musculaire.

Le poumon est légèrement congestionné, ainsi que le rein. Le foie est normal.

L'encéphale et la moelle ne présentent aucune altération.

Lapin O C 2. — Poids : 2 kg. 820. Le 4 août 1936, injection de 1 cc. non suivie d'albuminurie. On fait alors agir les ondes courtes (150 watts) pendant 10 minutes. L'animal est assez choqué. Il se tient à peine sur ses pattes une demi-heure plus tard.

L'animal est trouvé mort le lendemain matin. A l'autopsie, les poumons paraissent hémorragiques par places.

L'examen histologique montre, en effet, que le poumon est le siège de très grosses lésions vasculaires ; congestion intense avec extravasation sanguine. Le rein présente, dans certains territoires, de grosses lésions des tubes contournés. Par places, les noyaux ne sont plus colorables. L'appareil glomérulaire semble intact. Le foie est congestionné légèrement. Il existe quelques petits foyers très localisés de nécrose épithéliale, généralement au voisinage de la veine sus-hépatique.

Malgré ces importantes lésions viscérales, on n'observe dans la moelle et l'encéphale qu'une légère congestion vasculaire.

Lapin O C 3. — Poids : 3 kg. 220. Le 7 juillet 1936, injection de 1 cc. 1/4, suivie, au bout d'une demi-heure, d'une hématurie. Application d'ondes courtes (150 watts). A partir de la 4^e minute, l'animal s'agite de plus en plus. A la 5^e minute, il pousse des cris violents. On coupe le courant ; aussitôt l'animal se calme. La respiration est accélérée. Détaché, l'animal ne peut se remettre sur ses pattes. 10 minutes après les ondes courtes, la température rectale est de 42°5. Une demi-heure plus tard 40°. L'animal est lent à se remettre, comme le lapin O C 2.

Le lendemain matin, l'animal est trouvé mort. A l'autopsie, poumons semblant hémorragiques par places. Il existe une ecchymose sur la paroi postérieure de la vessie.

L'examen histologique des poumons montre de grosses lésions d'œdème et même d'hémorragies intra-alvéolaires. Il existe dans

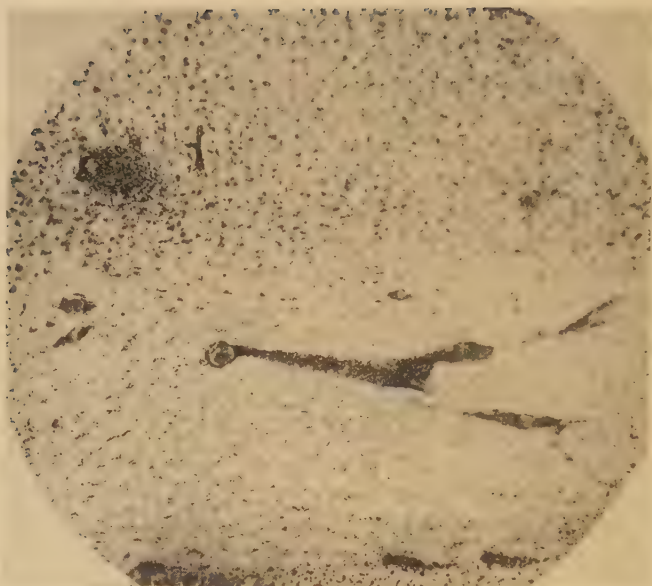


FIGURE VI. — *Lapin O C 3.* — Action combinée d'un choc protéique intraveineux et des ondes courtes. Péricellularités et réaction nécroglique (coloration de Nissl).



FIGURE VII. — *Lapin O C 3.* — Détails de la coupe précédente.

les reins des lésions épithéliales des tubes contournées : assez diffuses, elles sont peut-être cadavériques. Foie : infiltrat histiocytaire discret autour des espaces portes. Très légère congestion sus-hépatique. En plusieurs points, dislocation de la travée hépatique par un liquide d'œdème avec lésions cellulaires dégénératives. Vessie : il existe en plusieurs points des globules rouges extravasés dans l'épithélium.

Le système nerveux est le siège de très grosses lésions (fig. 6 et 7). Il existe une atteinte vasculaire, névroglique, cellulaire. La congestion vasculaire est intense et s'accompagne d'une importante réaction péri-vasculaire. Mais il n'y a nulle part d'hémorragie. La réaction névroglique est le fait le plus frappant. Tantôt il s'agit d'infiltration microglifique diffuse, tantôt de formations nodulaires denses et compactes. Il existe, par places, des lésions cellulaires importantes. Enfin, on trouve une réaction méningée où prédominent les mononucléaires. Ces lésions sont irrégulièrement réparties, sans systématisation. Les colorations myéliniques montrent que les nodules microglifiques siègent surtout dans la substance grise ; mais il en existe de plus rares dans la substance blanche.

Lapin O C 4. — Poids : 2 kg. 500. Le 18 août 1936, injection de 1 cc. 1/4. On ne peut obtenir d'urine. Application d'ondes courtes (100 watts). Dès la première minute, l'animal s'agite. A la 4^e minute, il se met à crier. On coupe le courant. L'animal se calme instantanément. Pendant toute la durée d'application des ondes courtes, nous avons examiné à l'ophtalmoscope le fond d'œil du lapin. Nous n'avons pas constaté le moindre changement vasculaire. Etat de choc prononcé : 10 minutes plus tard, température rectale : 41°5. Deux heures plus tard, l'animal n'est pas encore remis.

A la quatrième heure, l'animal est trouvé mort. L'autopsie est pratiquée alors qu'il est encore chaud. Les vaisseaux superficiels de la pie-mère sont nettement congestionnés. Le poumon est rouge sombre. On note une ecchymose derrière la vessie, dans le fond du petit bassin.

Examens histologiques : Poumon congestionné, avec des foyers d'œdème. Le rein, à un examen superficiel, apparaît normal. Mais, il existe, en réalité, une néphrite épithéliale extrêmement parcellaire, avec des foyers de nécrose dans plusieurs tubes contournés. Dans le foie, légers infiltrats des espaces portes. Lésions

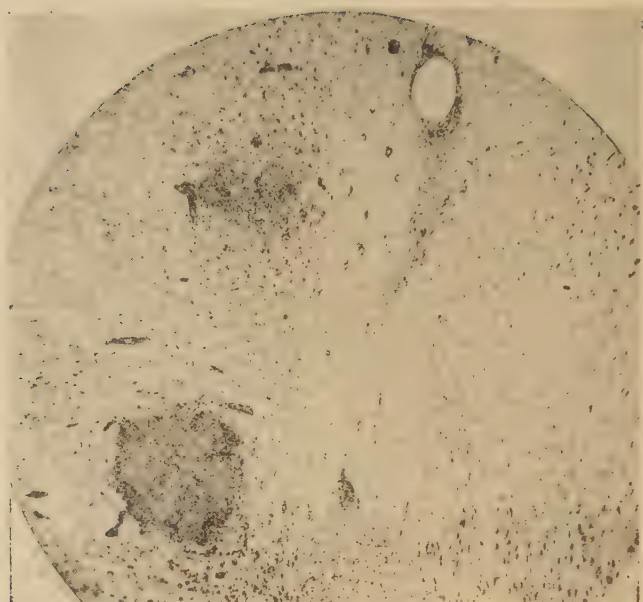


FIGURE VII. — *Lapin O C 4.* — Action combinée d'un choc protéique et des ondes courtes. Périvascularites. Nodule microglie d'aspect presque tuberculoïde (coloration de Nissl).

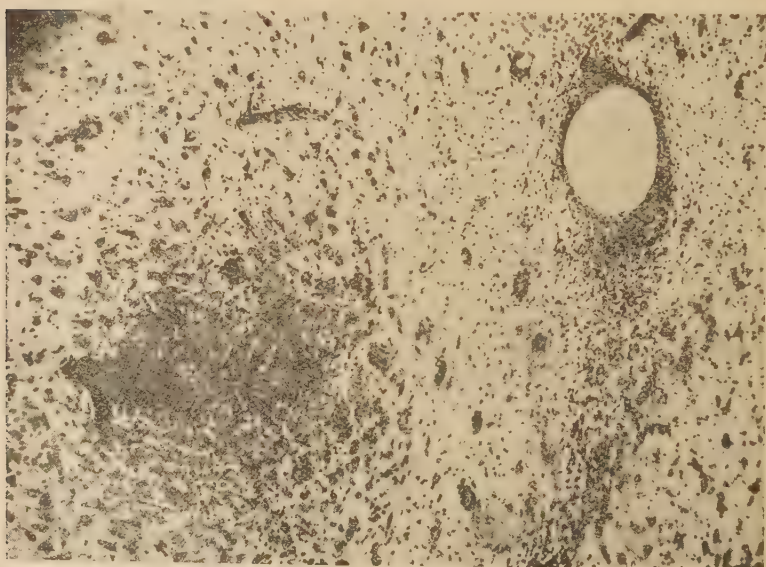


FIGURE IX. — *Lapin O C 4.* — Détail de la coupe précédente.



FIGURE X. — *Lapin O C 4.* — Réaction méningée et vasculaire (coloration de Nissl).

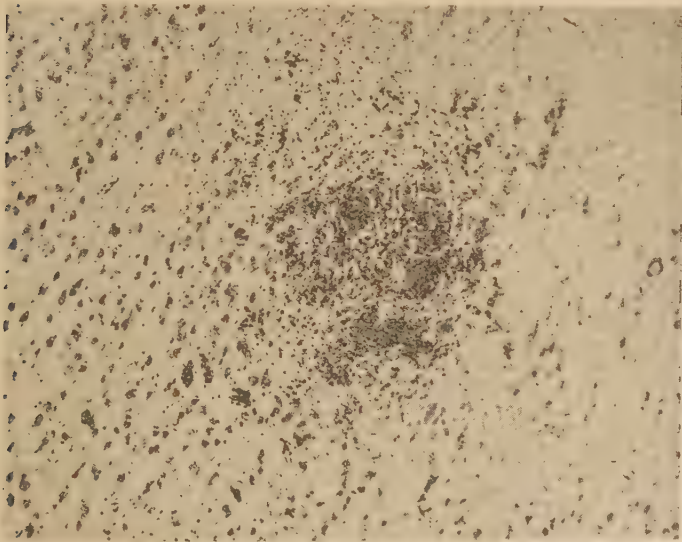


FIGURE XI. — *Lapin O C 4.* — Nodule microglial dans le centre ovale (coloration de Nissl).

de nécrose des cellules épithéliales par petits foyers (mito-nécrose).

Le système nerveux est le siège d'énormes lésions (fig. 8, 9, 10 et 11). On trouve, plus accentuées encore, les mêmes lésions que chez le lapin O C 3. Les lésions cellulaires sont considérables. Surtout, les nodules microgliaux sont volumineux et criblent véritablement certaines coupes ; certains sont visibles à l'œil nu sur le coupes. Le centre des nodules les plus volumineux est partiellement nécrosé, amorphe. C'est presque un aspect tuberculoïde.

Lapin O C 5. — Poids : 2 kg. 630. Le 17 juillet 1936, injection préparante de $3/4$ cc. d'émulsion F. Choc avec polypnée et légère hématurie.

Le 24 juillet, application d'ondes courtes (100 watts) pendant 5 minutes. Réaction peu importante. Puis injection de $3/4$ cc. Urines normales.

Le 31 juillet, injection de 1 cc. Hématurie légère au bout de $3/4$ d'heure.

Le 7 août, injection de 1 cc. Albuminurie consécutive. Ondes courtes (100 watts) pendant 15 minutes. L'animal est peu choqué.

Le 7 août, injection de 1 $1/4$ cc. Urines normales.

Ondes courtes (150 watts) pendant 10 minutes. Agitation assez violente. Mais, détaché, l'animal se met à courir.

Le 11 août, injection de 2 cc. Ondes courtes (100 watts) une heure plus tard, pendant 15 minutes. Aucune modification du fond d'œil pendant cette période. Urines normales.

L'animal est sacrifié par décapitation le lendemain. Autopsie négative.

Dans les poumons, on trouve au microscope de l'œdème, quelques foyers avec extravasation de globules rouges et, par places, une condensation légère. Capillaires inter-alvéolaires très dilatés. Reins normaux. Foie : par places, ébauche de sclérose des espaces portes. Dans quelques lobules seulement, congestion des capillaires inter-alvéolaires.

L'encéphale et la moelle ne sont le siège d'aucune altération.

En résumé, à la suite de l'action d'un choc intravei-

neux combiné aux ondes courtes sur l'encéphale, *deux lapins sur cinq ont présenté des lésions considérables du système nerveux central.*

Réaction méningée, périvascularite intense, dégénérescences cellulaires et surtout nodules microgliaux volumineux à centre nécrotique, telles sont les lésions observées.

Ces lésions sont, à coup sûr, la conséquence de notre agression expérimentale. Les amas microgliaux ressemblent bien, grossièrement, aux nodules dus à l'*encephalitozoon cuniculi*, que LEVADITI a étudiés, et qu'il a trouvés chez 3 lapins sur 700 examinés. Mais l'absence de cellules épithélioïdes, l'absence de formations nodulaires dans les viscères, ainsi que la mort de nos animaux presque immédiatement après le choc, suffiraient à faire écarter cette hypothèse; que l'on devait envisager.

On peut se demander quelle est la part qu'il faut attribuer, dans ces lésions, aux ondes courtes, faites certainement à dose élevée, puisque la nuque était très chaude après les séances, et que les animaux semblaient souffrir. Or le D^r Ivan BERTRAND, qui poursuit avec ses collaborateurs des recherches analogues, et qui a bien voulu nous aider de ses conseils, n'a rien observé de semblable chez le cobaye, en employant les ondes courtes seules. Il semblerait donc, à première vue, que ce soit, dans nos cas, l'action conjuguée des ondes courtes et du choc intraveineux qui ait réussi à produire ces énormes lésions d'encéphalite. Mais des expériences de contrôle sur le lapin sont indispensables. Nous continuons actuellement notre expérimentation dans cette voie.



CONCLUSIONS

Pendant notre internat, nous avons eu l'occasion d'observer trois malades atteints de syndromes nerveux bien dissemblables, mais à l'origine desquels on pouvait trouver un mécanisme pathogénique commun. L'un présentait un tableau complet de sclérose en plaques, consécutif à des injections sériques, et dont les poussées évolutives étaient toujours accompagnées d'accidents fébriles et urticariens. L'autre avait une amblyopie par lésion maculaire définitive, succédant immédiatement à un choc sérique violent. On vit évoluer chez le troisième un syndrome lenticulaire progressif; l'interrogatoire faisait remonter, sans aucun doute, le début des accidents nerveux à une réaction extrêmement brutale ayant suivi une injection de vaccin anti-typhoïdique.

Dans tous ces cas, ce sont des phénomènes de choc qui ont déterminé les lésions nerveuses.

Les termes de phénomènes de choc, de colloïdoclasie, d'hypersensibilité, d'intolérance, évoquent tous le même processus, à la fois humoral et tissulaire, très général dans son essence et très personnel dans ses manifestations. Ce processus, essentiellement distinct de l'intoxication, prend une place de plus en plus grande dans les différents domaines de la pathologie. Quel peut être son retentissement sur le tissu nerveux ?

A) RETENTISSEMENT DIRECT

1°) *L'œdème* est la réaction la plus simple, la moins violente, celle qu'on observe le plus fréquemment.

C'est au cours de la maladie de Quincke, des crises urticariennes et exceptionnellement de la maladie sérique qu'on peut l'observer.

Les troubles nerveux surviennent brusquement ou très rapidement. Leur durée ne dépasse pas habituellement quelques heures ou quelques jours. La guérison est rapide et complète.

Les localisations cérébro-méningées sont les plus fréquentes. Elles se traduisent par des accidents convulsifs ou des paralysies qui ne frappent souvent qu'un côté du corps. L'hypertension du liquide céphalo-rachidien peut être considérable. Les accidents oculaires, eux aussi, ne sont pas rares. Une brusque amaurose transitoire vient traduire l'œdème du nerf optique et de la rétine ; l'ophtalmoscope permet d'avoir une vision directe des lésions.

Des vertiges de Ménière, des troubles du vitré de l'œil, une somnolence, parfois une torpeur profonde, peuvent encore être, plus rarement, rapportés à la réaction œdémateuse du tissu nerveux. Mais de toutes ces manifestations, c'est la céphalée brusque, intense, arrachant parfois des cris au malade, qui doit être mise au premier plan par sa fréquence.

2°) *Des suffusions hémorragiques* peuvent apparaître, plus ou moins disséminées dans le tissu nerveux, dans les espaces périvasculaires, dans les cloisons interfasciculaires des nerfs.

La démonstration anatomique directe d'une telle réaction est encore insuffisante. Mais tant de faits concor-

dants militent en sa faveur que nous pouvons nous contenter des quelques protocoles histologiques confirmatifs.

C'est au cours de la maladie sérique que cette « éruption hémorragique » du tissu nerveux se voit avec la plus grande fréquence. Mais au cours de l'œdème de Quincke ou de l'urticaire, et même après un choc vaccinal, on peut voir une telle réaction.

Les racines et les nerfs en sont les localisations de prédilection, donnant le tableau des classiques paralysies post-sérothérapiques, si spéciales par leur allure stéréotypée avec atteinte dissociée du plexus brachial et amyotrophie rapide. Mais la moelle et même le cerveau n'en sont pas exempts. On observe ainsi toute une gamme d'accidents allant de l'atteinte tronculaire isolée à une encéphalomyélite mortelle.

3°) *Une atteinte cellulaire directe* est nécessaire pour expliquer certains syndromes nerveux. On a pu, dans un cas, avoir la preuve d'un ramollissement médullaire massif, d'une véritable nécrose aiguë, en l'absence de lésion vasculaire importante.

Le choc vaccinal est alors presque toujours en cause. Au cours du choc sérique, il est possible qu'il faille faire également une place à l'atteinte cellulaire directe, à côté des lésions hémorragiques.

Les réinjections vaccinales semblent un facteur étiologique important. Sur vingt-huit accidents nerveux consécutifs à la vaccination, six seulement sont survenus après la primo-injection.

Le tableau clinique est celui d'une myélite transverse, d'un syndrome de Landry. Il semble, en effet, que l'encéphale et les nerfs ne sont guère touchés par un semblable processus.

4°) *Des réactions méningées* sont enfin possibles.

Très fréquentes, elles semblent presque de règle au cours des phénomènes de choc.

Habituellement très discrètes, elles ont rarement une traduction clinique.

Biologiquement, on ne peut individualiser un type réactionnel caractéristique. Il semble, cependant, que l'hypercytose soit plus fréquente que l'hyperalbuminose. Il n'y a, en tous cas, aucun parallélisme entre l'importance des réactions nerveuses et méningées.

Ajoutons que le retentissement direct des phénomènes de choc sur le tissu nerveux ne se borne pas aux réactions que nous venons d'énumérer. Sans qu'il y ait de traduction clinique, sans même, certainement, qu'il existe une lésion histologique décelable, *le choc est capable de sensibiliser électivement certaines cellules du névraxe*. Ultérieurement, sous des influences diverses, à la suite de choc non spécifique, on pourra voir des réactions apparaître, soit sous une des formes brutales que nous venons d'envisager, soit sous la forme d'une lente dégénérescence abiotrophique.

B) RETENTISSEMENT INDIRECT

Les accidents nerveux ont alors un tout autre caractère. *Le choc n'a été que l'occasion des perturbations nerveuses qui ne portent pas la marque d'un processus réactionnel particulier.*

1°) *Troubles vasculaires.* — Après la vaccinothérapie plus souvent qu'après les injections sériques, on peut

observer des accidents cérébraux, ordinairement hémiplegiques, dont l'origine vasculaire est indéniable. Un foyer de ramollissement se constitue, associé ou non à des hémorragies.

Tantôt il s'agit du retentissement sur la circulation cérébrale d'une hypotension artérielle générale provoquée par le choc.

Tantôt le choc semble capable de provoquer dans le cerveau des troubles circulatoires purement locaux. La possibilité de tels phénomènes vaso-moteurs cérébraux est amplement prouvée par la clinique sinon par l'expérimentation.

Dans les deux cas, une tare antérieure latente, un point de moindre résistance locale (syphilis, athérome, etc...), sont des causes prédisposantes importantes.

2° *Syringomyélie*. — D'une façon tout à fait exceptionnelle, on peut voir survenir une syringomyélie dans les années qui suivent une réaction nerveuse nettement caractérisée. La syringomyélie débute et prédomine dans la région antérieurement atteinte par la réaction du choc. La prolifération gliomateuse généralement en cause semble consécutive aux petites hémorragies intra-médullaires déclenchées par le choc.

3° *Infection*. — Nous avons systématiquement laissé de côté, dans ce travail, le retentissement des phénomènes de choc sur les processus infectieux. Nous avons seulement signalé l'action, tantôt favorable, tantôt défavorable, des chocs sur les infections antérieures évolutives du névraxe.

Le problème, pourtant capital, des virus neurotropes « de sortie » est, aujourd'hui encore, trop complexe pour pouvoir être abordé ici avec fruit.

EXPÉRIMENTATION

L'expérimentation nous permet de pénétrer plus avant dans la connaissance du retentissement nerveux des phénomènes de choc.

L'anaphylaxie aiguë reproduit des lésions congestives, œdémateuses, et hémorragiques des centres nerveux.

Surtout, les chocs répétés, qu'ils soient de nature anaphylactique ou protéique, sont capables de déterminer chez le lapin et le cobaye des périvascularites, des réactions névrogliques, des dégénérescences cellulaires.

L'expérimentation apporte ainsi à la clinique — où les constatations anatomiques font trop souvent encore défaut — un appui singulièrement fort.

Mais aussi, la rareté des résultats positifs est frappante. Alors que, dans d'autres territoires de l'économie, il suffit d'une irritation minime du système neuro-végétatif pour obtenir, presque à tout coup, une réaction viscérale hémorragique, nous ne sommes pas parvenu à déclencher de lésion cérébrale en portant l'excitation protéinique ou même toxique dans le ganglion sympathique cervical supérieur.

La réaction spéciale — ou plutôt, la protection remarquable — du système nerveux central est flagrante. Il est exceptionnel que l'on puisse franchir la barrière hémato-encéphalique.

Le travail d'avenir consistera en l'étude de cette barrière, des moyens de la forcer. Déjà, en combinant l'action d'un choc intra-veineux à celle des ondes cour-

tes, nous avons réussi à obtenir, dans deux cas sur cinq, des lésions énormes d'encéphalite. Nos recherches continuent dans cette voie.

*
* *

La part des réactions allergiques paraît, à beaucoup, de plus en plus grande en pathologie nerveuse. On discute son rôle dans les encéphalites des fièvres éruptives, de la vaccination jennérienne, de la vaccination antirabique, de la sclérose en plaques. Mais il est peu de faits certains sur lesquels on puisse s'appuyer. En étudiant le retentissement nerveux des phénomènes de chocs observés dans les conditions précises et simples de la maladie de Quincke, des injections de vaccins ou de sérum, nous avons pensé ne pas faire œuvre inutile.

VU : *Le Doyen,*

VU : *Le Président de la Thèse,*

G. ROUSSY.

P. HARVIER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER .

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — MALADIE DE QUINCKE. — URTICAIRE

- ALAJOUANINE et THUREL. — La pathologie de la circulation cérébrale. Rapport XV^e Réunion-Neurol. intern., Paris, 1936. *Rev. Neurol.*, 1936, T. I, p. 1.276.
- ALAJOUANINE, THUREL et BOUDIN. — Paralysie amyotrophique des muscles de l'épaule droite consécutive à une urticaire géante généralisée cryptogénétique. *Rev. Neurol.*, 1936, T. I, p. 498.
- BASSOE (P.). — Discussion de la communication de KENNEDY. *Arch. of Neurol. and Psychiatry*, 1926, T. I, p. 28.
- BECK. — Ein Beitrag zur Lehre des akuten neurotischen OEdems. Thèse, Heidelberg, 1907.
- BROWN. — Wandering oedem. *British Med. Journ.*, 1897, T. II, p. 803.
- CAMPBELL (Boyd) et ALLISSON (R.S.). — Polynévrite associée à de l'urticaire. *The Lancet*, 30 juill. 1932, T. II, p. 239.
- CASSIRER. — Das acute umschriebene OEdem. m., Die vasomotrisch troph. Neurosen. Berlin, 1900.
- CATHALA (Jean). — Discussion de la communication de LAUBRY. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, p. 378.
- CORNIL (Lucien). — Remarques cliniques sur quelques cas de migraines dites « accompagnées ». *Rev. Neurol.*, 1925, T. I, p. 881.
- COURTOIS-SUFFIT (Maurice). — OEdème aigu de la peau. *Gaz. des Hôp.*, 1890, p. 913.
- DINKELACKER. — Ueber acute OEdem. Kiel, 1882.

- DUMOLLARD. — Discussion de la communication de NICOLAS.
Bull. Soc. Française de Dermat. et de Syphil., 1931, p. 248.
- FALCONE. — *Rivista Venet. delle Scienc. Med.*, sept. 1887.
- GALLIARD (L.). — Œdème idiopathique des paupières. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 nov. 1900, p. 1151.
- GORDINIER (H.-C.). — Discussion de la communication de KENNEDY. *Arch. of Neurol. and Psychiatry*, vol. 15, janv. 1926, T. I, p. 28.
- HANDWERCK. — Kurzdauerndes Œdem der Sehnervenpapille eines Auges eine Lokalisation des akuten umschriebenen Œdems. *Munch. Med. Wochenschr.*, 1907, p. 47.
- KENNEDY (Forster). — Symptômes cérébraux au cours de l'œdème angioneurotique. *Arch. of Neurol. and Psychiatry*, vol. 15, janv. 1926, T. I, p. 28.
- KENNEDY (Forster). — Sur certaines compl. nerveuses consécutives à l'emploi de sérum thérapeutique ou prophylactiques. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, vol. 77, 1929, T. I, p. 555.
- LAUBRY, Mlle BROSSE et Van BOGAERT. — Œdème angioneurotique et crise solaire: Etude de la circulation artériocapillaire. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, p. 378.
- LE CALVÉ (J.). — L'œdème aigu toxi-névropathique. *Thèse, Paris*, 1901.
- LE CALVÉ (J.). — L'œdème. *Masson*, 1935.
- LE CALVÉ (J.). — Choc hémoclasique et œdème. *Gaz. des Hôp.*, 6 déc. 1921, p. 1533.
- MACKAY (W.). — Névrite périphérique, complication d'un œdème angioneurotique. *The Lancet*, 9 avril 1932, T. I, p. 777.
- MILIAN (G.). — Urticaire infectieuse. *Paris-Médical*, 15 janv. 1927, p. 81.
- MILIAN (G.). — Pathogénie des accidents et éruptions de sérum (leur origine biotrope). *Rev. de Derm. et de Vénérol.*, 1927, p. 147.
- MORRIS (Roger). — Cas II d'œdème angioneurotique. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, vol. 130, 1905, p. 382.
- MUSSIO-FOURNIER (J.-C.). — Apparition transitoire de nouveaux symptômes nerveux dans la sclérose en plaques à la suite du choc produit par des injections intraveineuses de vaccin anti-

- typhoïdique. Importance pratique de ce fait dans le diagnostic des formes initiales de la sclérose en plaques. *Rev. Neurol.*, 1932, T. I, p. 1.442.
- MUSSIO-FOURNIER (J.-C.) et GARRA. — Troubles neurologiques produits par l'œdème de Quincke. *Rev. Neurol.*, 1932, T. I, p. 1.444.
- NICOLAS (J.) et PÉTOURAUD (Ch.). — Deux cas de maladie de Quincke avec crises épileptiformes. Action favorable d'un hydroxyde de bismuth chez l'un d'eux. *Bull. Soc. française de Dermat. et Syph.*, 1931, p. 248.
- ORMEROD. — *Transact. of the Ophtalma. Soc.*, T. VII, p. 111.
- OSLER (William). — Sur les manifestations viscérales des affections cutanées du groupe des érythèmes. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, vol. 127, 1904, p. 1.
- PUECH, KREBS, DE FONT-RÉAUX et THIEFFRY. — Œdème cérébral et méningite séreuse traumatique ayant simulé un hématome extradural chez l'enfant. Grand volet décompressif. Guérison. *Rev. Neurol.*, 1936, T. I, p. 980.
- QUINCKE. — Ueber acuter umschriebenes Hautodem. *Monatsch. f. Prakt. Derm.*, juill. 1882.
- RICOCHON. — Œdèmes aigus récidivants de la peau. *Congrès de Bordeaux et Sem. Méd.*, 1896, p. 42.
- RIEHL. — Ueber acutes umschrieb. OEd. d. Haut. *Wienes Med. Press*, 1888, p. 11.
- ROBINSON. — Fugitive œd. of eyelides. *Brit. Med. Journ.*, 1888, T. I, p. 1.006.
- ROCH (M.). — Les méningites aiguës curables. *Rapport au XXIV^e Congrès de Médecine*, Paris, oct. 1936.
- SCHLESINGER. — Das acute circumscripste OEd. Sammelreferat. *Centralb. f. grenzgebiete d. Med. u. Chir.*, 1898, T. I, n° 5.
- SEPP. — Cité par MUSSIO-FOURNIER. *Rev. Neurol.*, 1932, T. I, p. 1.444.
- STERLING. — Cité par ZAND. *Soc. Neurol. de Varsovie*, 18 fév. 1932.
- STRUBING. — Ueber acutes angioneur. OEd. *Zeitschr. Klin. Med.*, 1885, T. IX, p. 381.
- TROUSSEAU (A.). — De l'urticaire. *Clin. Méd. de l'Hôtel-Dieu*, 1865, T. I, p. 187.

- ULLMANN. — Ein Fall v. circum. angio OEd. mit. conscut. epileptiformen Unfällen. *Arch. f. Sch. u. Tropen. Hyg.*, 1899, III, p. 176.
- VALLERY-RADOT (Pasteur). — Rapport sur la pathogénie des migraines. VI^e Réunion neurol. intern., *Rev. Neurol.*, 1925, T. I, p. 881.
- VALLERY-RADOT (Pasteur) et BLAMOUTIER. — Un cas mortel de maladie de Quincke avec crises douloureuses abdominales accompagnées de spasmes vasculaires. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, p. 459.
- VALLERY-RADOT (Pasteur) et Mlle HEIMANN (V.). — Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées. *Masson*, 1930.
- VALLERY-RADOT (Pasteur) et ROUQUES (Lucien). — Les phénomènes de choc dans l'urticaire. *Masson*, 1930.
- VELMAN. — Cité par MUSSIO-FOURNIER. *Rev. Neurol.*, 1932, T. I, p. 1444.
- VERNIEUWE. — Les œdèmes angioneurotiques. La maladie de Quincke. Dinckelacker. Leur importance dans leur localisation sur les voies respiratoires, leur rôle en oto-rhino-laryngologie. *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1933, p. 141.
- WASON. — Œdème angio-neurotique, relation d'un cas avec constatations nécropsiques. *The Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 1^{er} mai 1926, T. 86 B, p. 1332.
- ZAND (Nathalie). — Maladie de Quincke avec œdème papillaire. *Soc. Neurol. de Varsovie*, 18 fév. 1932.

II. — ACCIDENTS NERVEUX DE LA SÉROTHÉRAPIE

- ABADIE, PAULY, LÉVY et BARGUES. — Paralysies post-sérothérapiques à forme polynévritique des membres supérieurs. *Gaz. Hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux*, n° 28, 9 juill. 1933, *Rev. Neurol.*, 1934, T. II, p. 732.
- ACHARD (Ch.). — Paralysies sérothérapiques. *Journ. des Praticiens*, 3 sept. 1932, p. 577.
- ALAJOUANINE, THUREL et MAURIC. — Paralysie périphérique des membres inférieurs au cours d'un purpura hémorragique. *Rev. Neurol.*, 30 mars 1933, p. 501.
- ALLEN (J.-M.). — Complications nerveuses du traitement sérique. *The Lancet*, 21 nov. 1931, T. II, p. 1.129.
- ANDRÉ-THOMAS. — Les névrites post-sérothérapiques ; polynévrites ou névrites localisées. *La Presse Médicale*, 18 fév. 1925, p. 217.
- ANDRÉ-THOMAS. — Paralysie du sciatique, poplitée externe, consécutive à une éruption purpurique. *Rev. Neurol.*, mai 1933, p. 679.
- BABONNEIX. — Pseudo-tabès consécutif à une injection de sérum antistreptococcique. *Gaz. des Hôp.*, 17 juin 1924, p. 813.
- BOGAERT (Ludo, Van). — Myélite avec trismus après sérothérapie antitétanique. *Journ. Belge de Neurol. et de Psych.*, juin 1933, T. XXXIII, p. 449.
- BOISSEAU et DELMAS. — Un cas de radiculite sciatique consécutive à une injection préventive de sérum antitétanique. *Soc. de Méd. de Nice*, 22 janv. 1932.
- BOURGUIGNON. — Paralysie grave généralisée avec signes bulbaires et médullaires consécutive à une injection de sérum purifié. *Rev. Neurol.*, 5 mars 1931, p. 334.
- BOURRAT (Louis). — Quelques formes cliniques de névrites post-sérothérapiques. *Lyon-Méd.*, 1929, T. I, p. 787.

- BOUYSSSET et CADE (R.). — Quadriplégie avec amyotrophie considérable ayant succédé à une injection de 10 cc. de sérum antitétanique. *Lyon-Méd.*, 1931, T. II, p. 357.
- CARRAT et ROQUIGNY. — Etat confusionnel aigu transitoire avec hallucinations sensorielles et fugue, déclenché par une réaction sérique chez un hérédéo-alcoolique. *Soc. de Méd. militaire de France*, 8 mars 1934.
- CASTENET. — Sur l'origine myélitique des paralysies post-sérothérapiques. *Thèse Bordeaux*, 1929-1930.
- CATHALA (Jean), GARCIN (R.), GABRIEL (P.) et LAPLANE (R.). — Réitération spontanée de la paralysie post-sérothérapique. *La Presse Médicale*, 13 janv. 1934, p. 65.
- CHARLEUX (G.). — Accidents sériques graves : aphasie avec hémiparésie droite consécutive. *Lyon-Méd.*, 23 fév. 1932, p. 522.
- COT et PASTEUR. — Quelques réflexions au sujet d'un syndrome hémiparéto-amyotrophique consécutif à la sérothérapie antitétanique préventive. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 janvier 1925, p. 139.
- CROUZON (O.) et CRISTOPHE. — Les paralysies névropathiques. *Le Monde Médical*, 1^{er} sept. 1931, p. 72.
- CROUZON (O.) et LHERMITTE. — Sur les névrites apoplectiformes. *Rev. Neurol.*, mai 1932, p. 879.
- ÉTIENNE (G.). — Névrite sérique. *Rev. Méd. de l'Est*, août 1928, p. 503.
- EUZIERE, VIALLEFONT et LAFON. — Un cas de névrite radiale après sérothérapie. *Soc. des Sciences Méd. de Montpellier*, 19 janv. 1934.
- GAUTIER (Claude) et SAIDMANN (P.). — Paralysie sérique à forme de radiculo-myélite. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 28 juin 1935 et *Soc. de Méd. légale de France*, 8 avril 1935.
- KENNEDY (Forster). — Sur certaines complications nerveuses consécutives à l'emploi des sérums thérapeutiques ou prophylactiques. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, vol. 77, 1929, T. II, p. 555.
- LABBÉ, BOULIN, AZÉRAD et SOULIÉ. — Un cas de névrite radiale post-sérothérapique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1930, p. 1.840.

- LAFFORGUE. — Syndrome d'hypotension artérielle, de tachycardie et d'asthénie au cours d'accidents sériques tardifs. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, p. 699.
- LAVERGNE (V. de) et ABEL. — Des modifications du liquide céphalo-rachidien au cours des réactions sériques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 mars 1926, p. 488.
- LAVRAUD. — *Journ. de Méd. de Lille*, 9 nov. 1924.
- LÉRI (André) et ESCALIER (A.). — Un cas d'amyotrophie post-sérothérapique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, p. 1.470.
- LEROND. — Symptomatologie de paralysie ascendante atteignant la face, après sérothérapie antitétanique. Régression rapide au niveau des membres, lente à la face. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, p. 695.
- LHERMITTE (J.). — Les paralysies amyotrophiques post-sérothérapiques. *Paris-Méd.*, 1^{er} mars 1924, p. 221.
- LHERMITTE (J.) et HAGUENAU. — Paralysies post-sérothérapiques et maladie du sérum. *Rev. Neurol.*, 5 mars 1931, p. 347.
- LIAN. — Etat lipothymique, hypotension artérielle et accidents sériques tardifs. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1921, p. 275.
- MASON (V.-R.). — Névrite optique dans la maladie du sérum. *The Journ. Amer. Méd. Assoc.*, 14 janv. 1922, T. 78, p. 88.
- MASSARY (E. de) et MEVEL (Y.). — Sérothérapie antitétanique ; troubles parétiques ; encéphalite léthargique ; sclérose en plaques. Discussion des rapports entre ces faits successifs. *Rev. Neurol.*, mars 1927.
- MEYRVEIS. — Les paralysies post-sérothérapiques dues au sérum antidiphtérique. *Thèse, Lyon*, 1930.
- MONIER-VINARD, DE FONT-RÉAULX, SOULIGNAC et TOSCANAKIS. — Syndrome de sclérose en plaques associé à une urticaire fébrile récidivante post-sérothérapique. Intolérances médicamenteuses multiples. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1935, p. 1.163.
- MORICHAU-BEAUCHANT. — Les paralysies post-sérothérapiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 oct. 1923, p. 1.357.
- MORICHAU-BEAUCHANT. — Embolie du cerveau et de l'artère humérale après une injection préventive de sérum antitétanique ; mort. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1932, p. 635.

- MORICHAU-BEAUCHAMT et FAGART. — Injection préventive de sérum antitétanique; accidents paralytiques consécutifs; mort 16 jours après l'injection. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 oct. 1924.
- PAGNIEZ (Ph.) et LEROND. — Crises d'épilepsie bravais-jacksoniennes apparues à l'occasion d'accidents sériques chez un malade porteur d'une tumeur cérébrale secondaire latente. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, avril 1927, p. 551.
- PAILLAS (J.-E.). — Les complications de la maladie sérique. *Marseille-Méd.*, 1936, pp. 7, 49 et 97.
- PÉHU, BERTHOYE et DECHAUME (Jean). — Lésions de l'encéphale dans un cas de séro-anaphylaxie observé chez un enfant de 8 ans. *Lyon-Méd.*, T. II, p. 762.
- POLLET (L.). — Les polynévrites post-sérothérapiques. *Gaz. des Hôp.*, 1924, pp. 561, 597.
- POURSINES et RECORDIER. — Accidents nerveux post-sérothérapiques. Conceptions pathogéniques. *Marseille-Méd.*, 5 fév. 1934, p. 167.
- ROCH (M.). — Les méningites aiguës curables. *Rapport au XXIV^e Congrès français de Médecine*, Paris, oct. 1936.
- ROGER (H.) et BRÉMOND. — Hémiplegie laryngée droite après sérothérapie antitétanique préventive. *Soc. d'Oto-Neuro-Ophthalm. du Sud-Est*, janv. 1934.
- ROGER (H.), POURSIDES et RECORDIER. — Polynévrite après sérothérapie antitétanique curative avec participation du névraxe et des méninges. *Rev. Neurol.*, n° 6, juin 1934.
- ROGER (H.), PRÉVOT et WAHL. — Paralysie des dilatateurs de la glotte et du voile après sérothérapie antitétanique. *Soc. d'Oto-Neuro-Ophthalmologie du Sud-Est*, 5 nov. 1933.
- SAINTON, DESCOUTS, LE CLERC. — Paralysie dissociée des membres supérieurs consécutive à la sérothérapie antitétanique préventive. Contractions fibrillaires. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1924, p. 754.
- SÉZARY et DESSAINT. — Névrite post-sérothérapique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 oct. 1923, p. 1375.
- SICARD et CANTALOUBE. — Paralysie pradiiale post-sérothérapique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 juin 1923.

- SICARD, DE GENNES et COSTE. — Paralyse post-sérothérapique antitétanique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 oct. 1924.
- SOUQUES, LAFOURCADE et TERRIS. — Polynévrite consécutive à une injection préventive de sérum antitétanique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 23 mai 1924, p. 757.
- TZANCK et Mlle ABADI. — Un cas de psychose sérique ; les manifestations psychiques de l'intolérance. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 juin 1934.
- TZANCK, SCHIFF et Mlle ABADI. — Aphasie post-sérothérapique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1934, p. 536.
- TZANCK et WEISMANN-NETTER. — Septicémie puerpérale grave guérie par les immuno transfusions. Polynévrite de la convalescence vraisemblablement post-sérothérapique simulant une paralysie alcoolique avec syndrome psychique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1929, p. 1059.
- URBACH et WILDER. — Etat allergique entraînant un syndrome de Ménière. *Méd. Klinik.*, 26 oct. 1934.
- VINCENT (Clovis) et RICHET Fils (Ch.). — Forme atypique de la maladie du sérum. Accidents tardifs et graves. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 déc. 1911.
- WEILL-HALLÉ et LÉVY (P.-P.). — Accidents sériques accompagnés de troubles cardiaques après une diphtérie bénigne. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1921, p. 260.
- WEISSENBAACH (R.-J.), DREYFUS (Gilbert). — Les accidents sériques. *Doin*, 1926.

III. — ACCIDENTS NERVEUX DE LA VACCINOTHÉRAPIE

- ALAJOUANINE, FRIBOURG-BLANC et GAUTHIER. — Un cas de poliomyélite antérieure consécutive à une vaccination antityphoïdique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1928, p. 446.
- BORCHARDT. — Zwei Falle Rückenmarkswunden durch Erschiessung. *Neurol. Centr.*, 1915, n° 4, p. 137.
- BOURDIER. — Un cas de paralysie oculaire au cours d'une vaccination antityphoïdique. *Rev. Neurol.*, 1916, T. II, p. 367.
- BOUTTIER et CHAUVIN (R.). — Vaccination antityphoparathyphoïdique et azotémie. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1916, p. 2.089.
- CATHALA (J.) et FONT-RÉAULX (P. de). — Syndrome lenticulaire type Wilson. Discussion du rôle éventuel de la vaccination antityphique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1935, p. 527.
- CLAUDE (Henri) et LHERMITTE. — Etude clinique et anatomopathologique de la commotion médullaire directe par projectile de guerre. *Annales de Médecine*, 1915, p. 479.
- DIVRY, MOREAU et ORY. — Myélomalacie à évolution foudroyante survenue après une vaccination antityphique. *Journ. de Neurol. et de Psychiatrie*, n° 6, 1929, p. 369.
- DUFOUR (André) et FROMENT (Roger). — Les complications et les séquelles nerveuses de la fièvre typhoïde dans l'épidémie lyonnaise de 1928. *Lyon-Méd.*, nos 18 et 19, 1934.
- DUTIL. — Syndrome tabétique consécutif à des injections d'auto-vaccin chez un sujet ne paraissant pas spécifique. *Soc. d'Oto-Neuro-Ophtalmologie du Sud-Est*, 20 déc. 1925 et *Rev. Neurol.*, 1926, T. I, p. 462.
- ETIENNE (G.), CORNIL et FRANCFORT. — Accidents épileptiques avec aphasie et hémianopsie consécutifs à une vaccination antitétanique. *Rev. Neurol.*, 3 juill. 1924, p. 100.

ETIENNE (G.) et GERBAULT (P.). — Névrite post-vaccinothérapique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1929, p. 799.

GAYLE (Finley) et BOWER (Richard). — Myélite ascendante aiguë consécutive à l'injection de vaccin antityphoïdique. Un cas avec constatations nécropsiques. *The Journ. of Nervous and Mental diseases*, n° 3, sept. 1933, p. 231.

GINESTOUS. — Les « oculaires » devant la vaccination antityphoïdique. *Paris-Médical*, 1917, T. I, p. 150.

GUILLAIN (Georges) et BARRÉ (J.-A.). — Paraplégies organiques sans lésion de la dure-mère dans les blessures du rachis par projectile de guerre. *Annales de Médecine*, 1918, p. 115.

GUILLAIN (Georges) et BARRÉ (J.-A.). — Paralysie ascendante aiguë de Landry consécutive à une vaccination antityphoïdique. *Rev. Neurol.*, 3 juill. 1919, p. 595.

GUILLAIN (Georges) et ROUQUES (L.). — Sur les rapports d'une vaccination antityphoïdique avec le développement d'une syringomyélie. *Rev. Neurol. anti.*, 1934, T. I, p. 745.

JUMENTIE (J.). — Troubles sympathiques et polynévritiques survenus au cours de la vaccination antityphique. *Revue neurol.*, 1916, T. II, p. 582.

KENNEDY (Forster). — Sur certaines complications nerveuses consécutives à l'emploi de sérums thérapeutiques ou prophylactiques. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, vol. 77, 1929, T. I, p. 555.

LAVERGNE (V. de). — Réactions vaccinales et liquide céphalo-rachidien. *Soc. de Biol.*, 1926, T. II, p. 110.

LÉRI (A.) et BOIVIN. — Un cas de paralysie ascendante aiguë de Landry après une vaccination antityphoïdique. Guérison. *Rev. Neurol.*, 4 déc. 1919, p. 965.

LHERMITTE (J.) et BEAUJARD (E.). — Syringomyélie et syndrome ventriculaire à répétition par vaccination antityphique. *Rev. Neurol.*, 1934, T. I, p. 556.

MASSARY (E. de). — Discussion de la communication de ROUSSY. *Rev. Neurol.*, 5 juin 1919, p. 507.

MOLIN DE TEYSSIEU. — Poliomyélite aiguë consécutive à une injection de vaccin anticholérique. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, n° 3, 10 fév. 1921, p. 77.

- MOUSSAUD (M.) et WEISSENBACH (R.-J.). — Etat méningé aigu avec réaction puriforme aseptique du liquide céphalo-rachidien consécutif à la vaccination antityphique. *Paris-Médical*, 1915, T. XVI, p. 224.
- NOBÉCOURT (P.) et PEYRE (E.). — Sur quelques manifestations de la maladie vaccinale consécutive aux injections antityphoparatyphiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1916, p. 1.755.
- NOICA (D.). — Trois cas d'accidents à la suite d'injections de vaccin typhoparatyphique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1932, p. 1.026.
- OLMER (Jean) et PAILLAS (Jean). — Accidents de type sérique et syndrome de Landry après vaccinothérapie. *Paris-Médical*, 28 sept. 1935, p. 236.
- PRETI. — *Atti d. Soc. lomb. di Sc. Med. e Biol.*, 1919, T. VIII, p. 85.
- REMLINGER (P.). — La paralysie aiguë de Landry dans ses rapports avec la rage. *La Presse Médicale*, 24 déc. 1932, p. 1.942.
- ROUSSY (G.) et CORNIL (L.). — Monoplégie brachiale sensitive avec ataxie, léger tremblement et attitude athétosiques consécutives à des injections de vaccin antityphiques. *Rev. Neurol.*, 15 mai 1919, p. 453.
- ROUSSY (G.). — Un cas d'hémiplégie droite avec aphasie consécutive à une injection antityphoïdique. *Rev. Neurol.*, 5 juin 1919, p. 505.
- SERR et BRETT. — Méningite cérébro-spinale consécutive à la vaccination antitétanique. *Sud-Médical*, 1919, p. 1.081 et *Rev. Neurol.*, 1921, p. 486.
- SICARD. — Cinq cas de troubles nerveux après vaccination. Discussion de la communication de ROUSSY. *Rev. Neurol.*, 5 mai 1919, p. 508.
- SICARD. — Choc peptonique ou nucléino sodique chez les épileptiques. Discussion de la communication de FEUILLÉ. *Rev. Neurol.*, 1926, T. I, p. 606.
- SLONIMSKAYA. — *Zentralbl. f. d. ger. Neurol. u. Psych.*, T. 43, 1926, p. 793.
- SOUQUES. — Syndromes nerveux consécutifs à la méningite antityphoïdique. *Rev. Neurol.*, 5 juin 1919, p. 501.

TERRIEN (F.). — Atrophie optique bilatérale et vaccination anti-typhique. *Arch. d'Ophthalmologie*, 1923, p. 89.

WIDAL (F.), ABRAMI et BRISSAUD (E.). — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. *La Presse Médicale*, 1920, p. 181.

IV. — CHIMIOTHÉRAPIE. INTOXICATIONS. INFECTIONS

- BOGAERT (Ludo Van). — Les infections neurotropes européennes depuis l'épidémie d'encéphalite léthargique et le problème de la sclérose en plaques. *Rev. Belge des Sciences Médicales*, 1933, p. 397.
- BOURDILLON (C.) et HARTMANN (E.). — Sept cas d'intoxication oxycarbonées avec signes cliniques d'atteinte du névraxe. *Rev. Neurol.*, 1924, T. I, p. 391.
- BROSSIER (Henri-Louis). — Syndrome médullaire fonctionnel d'origine palustre. *Thèse, Paris*, 1920.
- CHAVANY (J.-A.). — Infections neurotropiques du névraxe avec atteinte prédominante des neurones périphériques. Rôle de certaines causes occasionnelles dans leur déterminisme. *Rev. de Méd.*, mars 1933, p. 195.
- CHAVANY (J.-A.) et TOURNAY (Raymond). — Apoplexie séreuse postarsénobenzolique terminée par la guérison. *Rev. Neurol.*, 1931, T. II, p. 798.
- CLAUDE. — Polynévrites oxycarbonées. *Progrès Médical*, 14 mai 1913.
- CROUZON. — Polynévrites oxycarbonées. *Le Monde Médical*, 15 avril 1923.
- LOEPER (Maurice) et MICHAUX (Léon). — L'influence des affections digestives dans le déterminisme et l'évolution de certaines maladies du système nerveux. *La Presse Médicale*, 30 janv. 1937, p. 153.
- MACKEY (R.-P.). — Troubles nerveux consécutifs à l'intoxication par l'oxyde de carbone. *The Journ. Amer. Méd. Assoc.*, 31 mai 1930, p. 1.733.
- MUSSIO-FOURNIER. — Apparition transitoire de nouveaux symptômes nerveux dans la sclérose en plaques à la suite du choc

- produit par des injections intraveineuses de vaccin anti-typchoïdique. *Rev. Neurol.*, 1932, T. I, p. 1.442.
- RAVAUT (Paul). — Les accidents produits par les novarsénobenzènes. *Annales de Dermato. et de Syphil.*, 1921, p. 494.
- SCHMIDT et BILLING. — Sur deux cas de paraplégie à la suite de thoracoplasties pratiquées sous anesthésie locale. *Bruns' Beitrage zur klinischen Chir.*, oct. 1935, p. 441.
- SÉZARY et DURUY. — Troubles nerveux consécutifs à une encéphalopathie arsenobenzolique. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1934, p. 623.
- SKWIRSKY (Elisabeth). — L'apoplexie séreuse post-arsenicale. *Thèse, Paris*, 1930.
- TZANCK, MALLET, Mlle ABADI. — Réactions individuelles d'intolérance à type cérébral. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1935, p. 538.
- TZANCK, PAUTRAT et KLOTZ (H.-P.). — Etude pathogénique des polynévrites dites toxiques. *Le Monde Médical*, 1^{er} mai 1935, p. 649.

V. — EXPÉRIMENTATION

- AMELINE et LEFEBVRE. — Infarctus du mésentère. *XLIV^e Congrès de l'Ass. Française de Chir. Paris, oct. 1935.*
- ARTHUS (Maurice). — De l'anaphylaxie à l'immunité. *Masson, 1921.*
- BESREDKA (A.). — Anaphylaxie. Antianaphylaxie. *Masson, 1917.*
- BOGAERT (Ludo Van). — Peau, barrière hémato-encéphalique et cerveau. *Rev. Belge des Sciences Méd., 1933, T. V, p. 434.*
- COURMONT (Paul). — De l'anaphylaxie. *Nouveau traité de pathologie générale, T. I, p. 557.*
- DECHAUME (J.) et CROIZAT (P.). — Système nerveux et anaphylaxie. Faits expérimentaux et documents anatomo-cliniques. *Paris-Médical, 1^{er} oct. 1932, p. 262.*
- FEUILLET et THIERS. — Production expérimentale de sclérose dans le système nerveux. *Rev. Neurol., 1916, T. I, p. 606.*
- FRIEDMANN (Elie). — Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. *Thèse, Paris, 1936.*
- GARCIN (R.), BERTRAND (I.), LAPLANE (R.) et FRUMUSAN. — Etude expérimentale des lésions du névraxe consécutives aux chocs anaphylactiques répétés et aux injections réitératives espacées d'albumines étrangères. Sur quelques considérations pathogéniques applicables à la neuro-pathologie humaine. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1935, p. 787 et Comptes Rendus de la Soc. de Biol., 1935, T. CXVIII, p. 1190.*
- GRATIA (A.) et LINZ (R.). — Les phénomènes de Sanarelli et de Schwartzman ou allergie hémorragique. *Ann. de l'Inst. Pasteur, T. XLIX, 1932, p. 131.*
- GRÉGOIRE (R.) et COUVELAIRE (R.). — A propos des infarctus viscéraux expérimentaux. *Acad. de Chir., 11 déc. 1935.*
- LUMIÈRE (A.). — Le problème de l'anaphylaxie.

RACHMANOW. — Lésions nerveuses dans l'anaphylaxie vermineuse et sérique. *Comptes Rendus de la Soc. de Biol.*, 1913, T. II, p. 317.

VALLÉRY-RADOI (Pasteur), LEDOUX-LEBARD, HAMBURGER, M^e HUGO et CALDÉRON. — Artériographie au cours du choc anaphylactique du lapin. *La Presse Médicale*, 3 juill. 1935, p. 1.057.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER :	
EXPOSÉ DES OBSERVATIONS PERSONNELLES	19
<i>Observation I</i>	19
<i>Observation II</i>	35
<i>Observation III</i>	41
CHAPITRE II :	
LES MANIFESTATIONS NERVEUSES DE LA MALA-	
DIE DE QUINCKE ET DES ÉTATS D'HYPERSENSI-	
BILITÉ VOISINS	47
<i>Historique</i>	49
<i>Aspects cliniques</i>	52
<i>Conclusions</i>	67
CHAPITRE III :	
LES MANIFESTATIONS NERVEUSES DE LA MALA-	
DIE SÉRIQUE	73
<i>Paralysies classiques</i>	74
<i>Paralysies atypiques</i>	74
<i>Atteintes médullaires et encéphaliques</i>	76
<i>Considérations anatomo-pathologiques et conclu-</i>	
<i>sions</i>	89

CHAPITRE IV :

LES COMPLICATIONS NERVEUSES DE LA VACCINO-	
THERAPIE	103
<i>Intoxication ou réaction de choc ?</i>	104
<i>Aspects cliniques</i>	111
<i>Anatomie pathologique et conclusions</i>	131

CHAPITRE V :

LA PART DES PHÉNOMÈNES DE CHOC DANS CER-	
TAINS ACCIDENTS NERVEUX DE LA CHIMIOTHÉ-	
RAPIE ET DES MALADIES INFECTIEUSES	137
<i>Encéphalopathie arsénobenzolique</i>	138
<i>Intoxications</i>	140
<i>Maladies infectieuses</i>	144

CHAPITRE VI :

ETUDE EXPÉRIMENTALE. — IDÉES DIRECTRICES.	
— RÉSULTATS	149
I. — <i>Les lésions nerveuses provoquées expérimentalement par les chocs du type anaphylactique</i>	152
A) <i>Anaphylaxie aiguë</i>	152
B) <i>Chocs anaphylactiques répétés</i>	155
C) <i>Expériences personnelles</i>	159
II. — <i>Le rôle du système neuro-végétatif</i>	177
III. — <i>La barrière hémato-encéphalique</i>	183
CONCLUSIONS	193
BIBLIOGRAPHIE	201

